UNIVERSITE PAUL-SABATIER
U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES
118, route de Narbonne, 31-TOULOUSE

Année 1972 N° 159 26

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË ET COAGULATION INTRA-VASCULAIRE

(à propos de 50 observations)

Travail du Service de Néphrologie (Professeur J.-M. SUC)
et du Laboratoire d'Hémostase du Centre Régional
de Transfusion Sanguine (Professeur R. BIERME)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT EN SEPTEMBRE 1972

par

MAX MAURETTE

Membres du Jury

M. SUC *Président*
MM. MONTASTRUC, FABRE, BIERME *assesseurs*
M. CONTE *suppléant*

1972

Société de l'Imprimerie Artistique
81 - Lavaur

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË
ET
COAGULATION INTRA-VASCULAIRE

(à propos de 50 observations)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL-SABATIER
U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES
118, route de Narbonne, 31-TOULOUSE

Année 1972 **N° 159**

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË ET COAGULATION INTRA-VASCULAIRE

(à propos de 50 observations)

Travail du Service de Néphrologie (Professeur J.-M. SUC)
et du Laboratoire d'Hémostase du Centre Régional
de Transfusion Sanguine (Professeur R. BIERME)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT EN SEPTEMBRE 1972

par

MAX MAURETTE

Membres du Jury

M. SUC *Président*
MM. MONTASTRUC, FABRE, BIERME *assesseurs*
M. CONTE *suppléant*

1972

Société de l'Imprimerie Artistique
81 - Lavaur

UNIVERSITE PAUL-SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

Honorariat

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS

Professeurs

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies Urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	.....	.....
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Byophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

UNIV. LEIDEN BIBL.

Professeurs à titre personnel

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil

Professeurs sans chaire

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.-B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

Maîtres de conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.-L.	Rangueil
Anestésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BONHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Rangueil
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Pysiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

Agrégés

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan

Agrégés libres

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

Administration

Secrétaire Général de l'Université — M. PRINEAU J.-P.

Liste arrêtée le 10 juin 1972

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MA FEMME

A MA FILLE

Avec tout mon cœur.

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur J.-M. SUC

Professeur de Médecine Générale et de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur P. MONTASTRUC

Professeur de Physiologie et de Pharmacologie

Monsieur le Professeur J. FABRE

Professeur d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux

Monsieur le Professeur R. BIERME

Maître de Conférence Agrégé d'Immunologie
Hématologie et Maladies du sang
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service au Centre de Transfusion sanguine
d'Hématologie et de Génétique humaine

Monsieur le Professeur J. CONTE

Maître de Conférence Agrégé de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux

Avant-Propos

Nous avons l'agréable devoir en commençant cette thèse de remercier tous ceux qui, directement ou indirectement, ont collaboré à ce travail :

— Monsieur le Professeur J.-M. Suc qui nous a accepté dans son équipe et qui nous a confié toutes les observations d'insuffisance rénale aiguë et de coagulation intra-vasculaire recueillies dans son service ces cinq dernières années.

— Monsieur le Professeur J. Fabre et le Docteur J. Delsol qui ont réalisé toutes les études nécropsiques rapportées dans notre étude.

— Monsieur le Professeur agrégé R. Bierme et le Docteur B. Boneu qui ont effectué les bilans d'hémostase de tous ces malades.

— Monsieur le Professeur J. Conte qui nous a aidé à chaque instant et sans qui ce travail n'aurait eu sa raison d'être. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour sa disponibilité de tous les instants.

Nos remerciements vont aussi à tous les médecins et à toutes les infirmières qui ont soigné chacun de ces malades, car chaque observation — dont l'étude rétrospective est si provocative — représente un combat acharné contre la mort.

Nous voulons enfin remercier le personnel du secrétariat du service de Néphrologie pour l'aide importante fournie pour la réalisation de ce travail.

Nos remerciements s'adressent enfin aux Laboratoires Pierre Fabre qui ont grandement facilité l'édition de ce travail.

Plan de l'étude

INTRODUCTION.

ETUDE CRITIQUE DES OBSERVATIONS

1) Critères de sélection.
2) Données statistiques et étiologiques.
3) Etude de l'hémostase.
4) Données anatomo-pathologiques.
5) Analyse des évolutions défavorables et favorables.
6) Evolution biologique sous héparine.
7) Etudes des corrélations.

DISCUSSION.

A. — Définition de la C.I.V.
B. — Physiopathologie.
C. — Insuffisance rénale aiguë et C.I.V.
D. — Principe du traitement.

CONCLUSION.

Introduction

Si le syndrome de coagulation intra-vasculaire n'a pas encore atteint sa majorité, la constatation de troubles de la coagulation au cours des états graves, est un fait clinique et expérimental très ancien, signalé pour la première fois par NAUNYN en 1868 (cité par STRAUB) (1971).

Pressentis par SCHNEIDER en 1947 au cours de l'hématome rétro-placentaire, les phénomènes de Coagulation Intra-Vasculaire (C.I.V.) furent bien analysés par SEEGERS en milieu obstétrical dès 1951. Entre 1961 et 1966, LASCH, MCKAY, RODRIGUEZ-ERDMANN et HARDAWAY créent le concept de coagulation intra-vasculaire disséminée, *mécanisme intermédiaire* de maladie ou de mort : les désordres de la coagulation secondaires à une agression pathologique pouvant surajouter à la maladie initiale un *syndrome anatomo-clinique* bien caractérisé et autonome.

Mais comme il est fréquent en réanimation, la nouveauté du syndrome — si séduisant sur le plan physiopathologique — et les possibilités thérapeutiques qui pouvaient en découler ont malheureusement fait oublier l'importance primordiale du traitement étiologique pour de multiples traitements à visée symptomatique, et souvent discutables.

Pour le néphrologue qui se consacre au traitement de l'insuffisance rénale aiguë (I.R.A.), il est fréquent de retrouver les critères biologiques qui définissent cette perturbation de la coagulation. Dix ans après l'individualisation de ce syndrome, il est important de faire le point et de s'interroger sur son importance physiopathologique, sa fréquence, sa signification pronostique et son traitement.

A partir de l'analyse critique de 50 dossiers personnels d'insuffisance rénale aiguë associée à un syndrome de coagulation intra-vasculaire, nous avons essayé de fournir quelques éléments de réponse aux deux questions fondamentales qui préoccupent le néphrologue : les phénomènes de coagulation intra-vasculaire peuvent-ils créer ou aggraver une insuffisance rénale aiguë ? Les phénomènes de coagulation intra-vasculaire modifient-ils profondément le traitement d'une insuffisance rénale aiguë ?

Etude critique des observations

1 - Critères de sélection

Entre le 1er octobre 1966 et le 1er octobre 1971 toutes les insuffisances rénales aiguës hospitalisées dans le service de Néphrologie (342 malades) ont bénéficié d'une étude homogène de l'hémostase pratiquée dans le laboratoire d'hémostase (Professeur R. Bierme) du Centre régional de Transfusion sanguine (Directeur : Professeur J. Ruffié) :

Le bilan d'hémostase de routine comprenait les tests suivants :

- Compte des plaquettes (/mm^3)
- Dosage du fibrinogène (N = 2-4 g ‰)
- Temps de Quick/temps de Howell/temps de céphaline-kaolin
- Dosage de la prothrombine (N = 80-100 %)
- Dosage de la proaccélérine (N = 80-100 %)

- Dosage du complexe proconvertine - facteur Stuart (N = 80-100 %)
- Temps de thrombine et temps de reptilase (plasma pur et plasma dilué au 1/3)
- Consommation de prothrombine
- Temps de lyse des euglobulines.

— Les cinquante observations retenues pour ce travail répondaient à 5 critères biologiques :

- Thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes/mm^3
- Fibrinogène diminué ou « anormalement » normal
- Prothrombine et proaccélérine diminuées
- Mise en évidence indirecte de produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (P.D.F.) circulants.
  . Allongement du temps de thrombine
  . Allongement du temps de reptilase
- Temps de lyse des euglobulines normal.

— Les signes cliniques ne peuvent, en effet, constituer un critère de diagnostic : ils sont inconstants et propres à certaines étiologies ; ils sont variables en fonction de la durée et de l'importance des phénomènes de C.I.V.

Ils constituent cependant un signe d'orientation qu'il ne faut pas négliger :

- *Le purpura ecchymotique* des extrémités (pulpe des doigts, région péri-unguéale, nez), de la région péri-ombilicale et de la région antérieure et supérieure du thorax est très évocateur, mais peu fréquent : nous l'avons noté 17 fois, soit dans 34 % des observations. En fait, il est surtout fréquent et caractéristique au cours des états de choc toxi-infectieux où nous l'avons rencontré une fois sur deux (14 cas sur 28). Le signe du nez noir est en particulier très évocateur d'une C.I.V. au cours des septicémies post-abortum.

Dans tous les cas la biopsie cutanée démontre l'origine thrombotique de ce purpura, et le mécanisme physio-pathologique en jeu, c'est-à-dire l'expression anatomique des phénomènes de C.I.V.

• *Les hémorragies des muqueuses* (hématémèse et méloena) et *des plaies opératoires* (tranches de section, dénudation veineuse), et les *hématomes* aux points de piqûre sont plus fréquents (23 observations, soit dans 46 % des cas); ces hémorragies peuvent compliquer une situation clinique déjà souvent compromise. Elles sont encore d'autant plus fréquentes que l'étiologie en cause est un état de choc toxi-infectieux (17 observations sur 28, soit dans 61 % des cas).

Ces hémorragies traduisent le deuxième volet de la définition physiopathologique des phénomènes de C.I.V. (thromboses et hémorragies).

Autrement dit :

— Le diagnostic précoce des phénomènes de C.I.V. est uniquement biologique.

— L'association d'un purpura ecchymotique et d'hémorragies muqueuses ou des plaies opératoires, doit faire évoquer le diagnostic de C.I.V. au cours des états de choc toxi-infectieux.

2 - Données statistiques et étiologiques

+ L'association d'une I.R.A. et d'une C.I.V. a été retrouvée dans 14,6 % des observations d'insuffisance rénale aiguë hospitalisée en 5 ans dans le service de néphrologie (50 observations sur 342).

Cette fréquence, intermédiaire entre les résultats rapportés par ZECH (5 %) (1971) et par KLEINKNECHT (28,9 %) (1971) doit être interprétée en fonction des critères de diagnostic exigés. En se référant aux critères que nous avons défini, les phénomènes de C.I.V. à expression systémique se rencontrent probablement dans plus de 20 % des I.R.A. tout venant : il s'agit donc d'une association relativement fréquente.

Une telle association modifie-t-elle le pronostic, la séméiologie et la durée globale d'une I.R.A. ?

- Le pourcentage de décès est voisin dans les deux groupes :
  - — 38 % dans le groupe des I.R.A. avec C.I.V. (19/50).
  - — 44 % dans le groupe des I.R.A. sans C.I.V. (149/342).

- Le pourcentage des échecs du traitement est légèrement supérieur dans le groupe des I.R.A. avec C.I.V. où il atteint 50 %. En effet, aux 19 décès, il faut ajouter 2 observations de nécrose corticale bilatérale et 4 binéphrectomies. Ces

résultats sont très voisins des résultats de KLEINKNECHT (1971) : 33 % de décès et 53 % d'échecs thérapeutiques (décès et séquelles fonctionnelles rénales graves). Mais dans sa série ZECH (1971) fait état de 68 % de séquelles fonctionnelles rénales.

• Les phénomènes de C.I.V. ne modifient sensiblement ni la séméiologie, ni la durée globale d'une insuffisance rénale aiguë :

— Du point de vue séméiologique dans notre série les I.R.A. avec C.I.V. sont *oligo-anurique* dans 74 % des cas, *fonctionnelles* dans 24 % des cas et à *diurèse conservée* dans 22 % des cas.

— La durée globale de l'insuffisance rénale aiguë étant en moyenne de 20 jours.

En résumé les phénomènes de C.I.V., qui se rencontrent chez près de 1 malade sur 4 atteint d'I.R.A., ne modifient ni le pronostic global, ni la séméiologie, ni la durée de l'insuffisance rénale aiguë. Par contre ils semblent favoriser la constitution de séquelles fonctionnelles rénales parfois très sévères et définitives.

+ Les étiologies d'une telle association sont extrêmement nombreuses et variées. Les données étiologiques observées dans notre série peuvent être ainsi résumées :

- Choc toxi-infectieux : 28 observations - 56 % des cas
- Accidents hémolytiques : 5 observations - 10 % des cas
- Circonstances obstétricales : 5 observations - 10 % des cas
- Cancers prostatiques métastasiques : 2 observations - 4 % des cas
- Pancréatite aiguë hémorragique : 1 observation - 2 % des cas.
- Choc hémorragique : 1 observation - 2 % des cas
- Syndrome hémolytique et urémique : 8 observations - 16 % des cas.

Ce sont les insuffisances rénales aiguës des chocs toxi-infectieux qui sont le plus fréquemment associées à une C.I.V. et en particulier les I.R.A. des septicémies post-abortum qui représentent 42 % des cas de notre série.

Quatre remarques doivent être soulignées :

• LES ETATS DE CHOC TOXI-INFECTIEUX constituent l'étiologie la plus grave responsable de 43 % de décès. Par contre dans ce groupe lorsque l'insuffisance rénale aiguë guérie (57 % des cas), elle n'entraîne aucune séquelle fonctionnelle rénale.

Chocs toxi-infectieux : 28 observations

- Septicémie post-abortum : 21
- Septicémie d'autre origine : 7

Septicémie post-abortum à perfringens : 9

Guérison : 8

- Décès : 1

Septicémie à germe gram négatif : 19

- Septicémie post-abortum : 12 (guérison 7 - décès 5)
- Septicémie d'autre origine : 7 (guérison 1 - décès 6).

Les septicémies post-abortum à perfringens (9 observations) apparaissent comme nettement moins graves que les septicémies post-abortum à germes gram négatif (12 observations) puisqu'elles n'entraînent que 12 % de décès contre 42 % pour les septicémies post-abortum à germes gram négatif.

Il est vraisemblable que la différence de pronostic entre ces deux types de septicémie à gravité clinique et biologique égales, est à mettre sur le compte de l'exsanguino-transfusion systématique pratiquée dans le groupe des septicémies post-abortum à perfringens dès que l'hémolyse est importante (hématocrite inférieur à 27 %) (7 malades sur 8). Nous

souscrivons à l'opinion de SAMAMA (1969) que l'exsanguino-transfusion constitue un traitement réel et efficace des phénomènes de C.I.V. au cours des septicémies post-abortum à perfringens.

Dans 5 observations de septicémie post-abortum les troubles de l'hémostase et les phénomènes de choc ont été nettement déclenchés par le curetage réalisé en période fébrile ; une telle remarque avait déjà été soulignée par SAMAMA (1969) et par LEGRAIN (1970).

Parmi les autres foyers (7 observations) à l'origine d'une septicémie, il faut souligner la relative fréquence du point de départ urinaire (17 %) et sa sévérité, puisque tous les malades de ce groupe sont décédés.

Du point de vue biologique, il est vraisemblable qu'il n'existe pas de choc toxi-infectieux sans phénomènes de C.I.V. En effet, les endotoxines bactériennes activent le facteur Hageman (et secondairement le système des Kinines), entraînent une hyper-agrégabilité plaquettaire, altèrent les endothélium vasculaires, et provoquent une hypotension et une stase vasculaire (splanchnique en particulier) avec état de choc et acidose (YOSHIKAWA) (1971).

Au cours de toute septicémie sévère il est donc logique d'envisager un traitement prophylactique par l'héparine pour éviter les effets secondaires de l'activation du système intrinséque de la coagulation.

• LES CIRCONSTANCES OBSTETRICALES constituent une étiologie privilégiée de l'association I.R.A.-C.I.V. : moins par leur fréquence (10 % des cas dans notre série) et la gravité de leur pronostic (3 guérisons sur 5 : 60 % des cas) que par la sévérité des séquelles fonctionnelles rénales : 2 nécroses corticales bilatérales (40 % des cas).

Elles réalisent assez souvent une situation physiopathologique simple, très proche de certains modèles expérimentaux où la libération brutale de thromboplastine tissulaire déclenche

l'activation du système extrinsèque de la coagulation. C'est le cas de l'hématome rétro-placentaire et de l'embolie amniotique.

Les formes graves de dysgravidie pure, un peu à part du point de vue physiopathologique, représentent une cause assez fréquente à bien connaître étant donné les possibilités d'une prophylaxie réelle par l'héparine.

• LES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES représentent une étiologie non négligeable dans notre série (10 %) (Tableau I).

ACCIDENTS HEMOLYTIQUES		
5 observations	Guérison : 4 Décès : 1	
* *Transfusionnel :*		
Grande incompatibilité A.B.O.		1 décès
* *Hémolyse « médicamenteuse »*		1 guérison
— Niquavine : Déficit en G6PD		
* *Hémolyse « primitive » récidivante*		3 guérisons
— Observation Lat...	2 épisodes oligo-anuriques	
— Observation Rod...	7 épisodes oligo-anuriques	
— Observation Roy...	3 épisodes oligo-anuriques	

TABLEAU I

Dans ces cas le stroma globulaire constitue le pro-coagulant exclusif à l'origine de l'activation du système extrinsèque de la coagulation.

Le grand accident d'incompatibilité A.B.O. — toujours aussi grave (1 cas : 1 décès) — tend à céder la place aux hémolyses médicamenteuses (souvent par l'intermédiaire d'un déficit en G_6 P.D.) ou « primitives » et proches du syndrome de Marchiafava-Michelli.

La gravité des accidents transfusionnels ne devrait plus s'observer si le réanimateur réalise un double traitement prophylactique dès que l'erreur est dépistée : prophylaxie de la C.I.V. par l'héparine et prophylaxie de l'I.R.A. par le mannitol et les diurétiques.

Bien que les autres accidents hémolytiques soient moins graves le but recherché est le même.

• LE SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE (S.H.U.) constitue une étiologie très singulière dans ce groupe de malades. Ce syndrome est caractérisé par une micro-angiopathie thrombotique artériolocapillaire aiguë localisée aux reins, associée à une consommation des facteurs de la coagulation, à une anémie hémolytique et à une insuffisance rénale rapidement progressive.

Ce syndrome relativement fréquent dans notre série (16 % des cas) a une évolution très sévère surtout chez l'adulte (3 décès sur 8 observations). A l'heure actuelle, même s'il ne met plus en jeu le pronostic vital, les séquelles fonctionnelles rénales sont très lourdes et imposent souvent une binéphrectomie (4 cas) en raison de l'intensité des lésions artériolaires et de la gravité de l'hypertension artérielle.

Ces cas peuvent être ainsi classés :

+ *S.H.U. présumé secondaire :* 7 cas

2 S.H.U. post-partum : 1 binéphrectomie - 1 décès

1 S.H.U. post-infectieux : binéphrectomie

1 S.H.U. sur H.T.A. réno-vasculaire : binéphrectomie

1 S.H.U. sur pyélonéphrite chronique : binéphrectomie

2 S.H.U. sur néphropathie glomérulaire (N.G.)

Glomérulosclérose diabétique : décès

N.G. pariéto-prolifération : 1 rémission.

+ *S.H.U. présumé primitif*

Hypertension artérielle maligne : 1 décès.

Qu'il soit présumé secondaire ou primitif, l'évolution subaiguë de ce syndrome, la localisation presque élective des thromboses au niveau du rein et l'absence d'hypotension artérielle expliquent la place à part qu'occupe le S.H.U. dans les étiologies des I.R.A. avec C.I.V. Cependant pour le néphrologue il pose des problèmes physiopathologiques et thérapeutiques assez voisins des autres étiologies.

Que la C.I.V. soit primaire ou secondaire, elle constitue la clé du cercle vicieux qui aboutit à la création de lésions artériolo-glomérulaires irréversibles :

Dépôt de fibrine → hémolyse → *C.I.V.* → Dépôt de fibrine → hémolyse.

3 - Etude de l'hémostase

• COMPTE DES PLAQUETTES

Le compte des plaquettes est toujours diminué (Tableau II). Il s'agit presque toujours d'une thrombopénie importante — 50 000 plaquettes par mm^3 en moyenne — mais très variable d'un malade à l'autre. Cette thrombopénie peut avoir tous les caractères d'une thrombopénie de consommation (1 malade sur 4). En effet, le temps de Howell était normal ou peu allongé, et la consommation de prothrombine normale ou peu perturbée dans 12 observations.

L'importance des perturbations associées de l'hémostase allongent en moyenne le temps de Howell de 50 % dans les autres observations (Tableau III).

Les comptes des plaquettes les plus bas ont été notés au cours des états de choc toxi-infectieux à germes Gram négatif (35 000 plaquettes en moyenne/mm^3), les accidents hémolytiques (45 000/mm^3), et les circonstances obstétricales (45 000/mm^3).

La thrombopénie apparaît dans notre série comme un signe constant et fidèle des phénomènes de C.I.V.

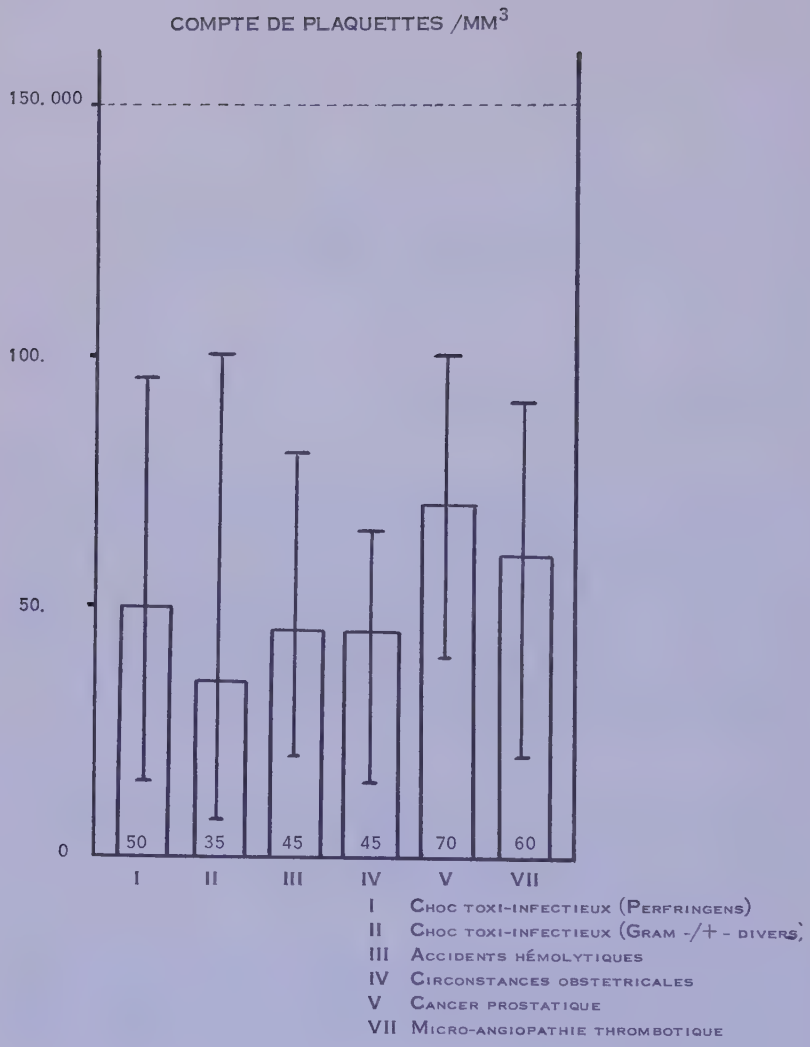

COMPTE DE PLAQUETTES /MM3
150. 000
100.
50.
0
50
35
45
45
70
60
I
II
III
IV
V
VII
I Choc toxi-infectieux (Perfringens)
II Choc toxi-infectieux (Gram -/+ - divers)
III Accidents hémolytiques
IV Circonstances obstetricales
V Cancer prostatique
VII Micro-angiopathie thrombotique

TABLEAU II

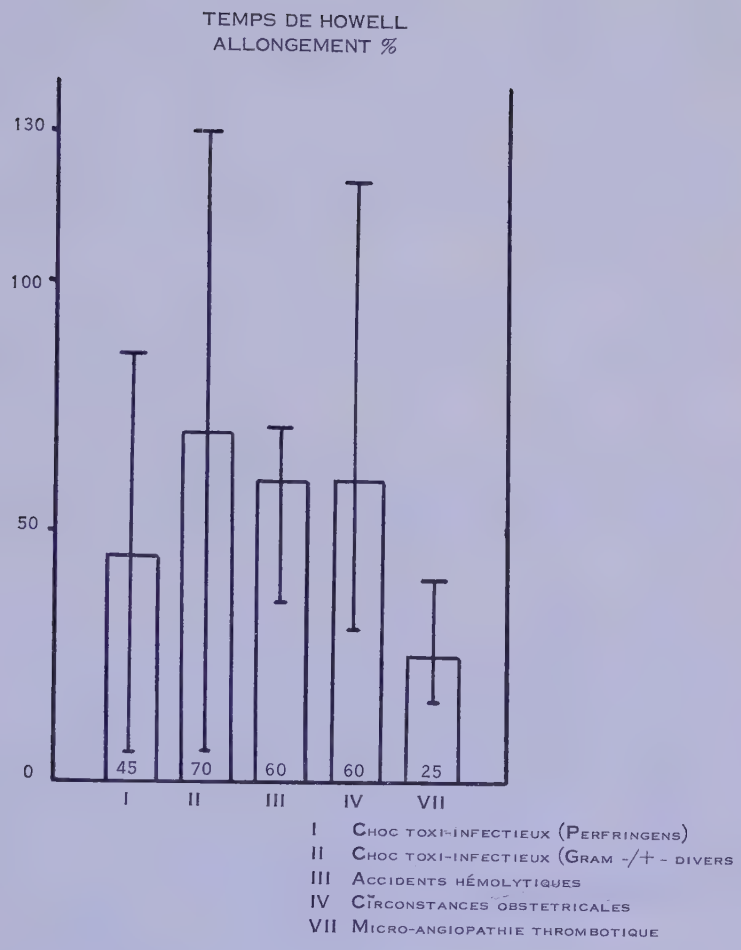

TEMPS DE HOWELL
ALLONGEMENT %
130
100
50
0
45
70
60
60
25
I
II
III
IV
VII
I Choc toxi-infectieux (Perfringens)
II Choc toxi-infectieux (Gram -/+ - divers
III Accidents hémolytiques
IV Circonstances obstetricales
VII Micro-angiopathie thrombotique

Tableau III

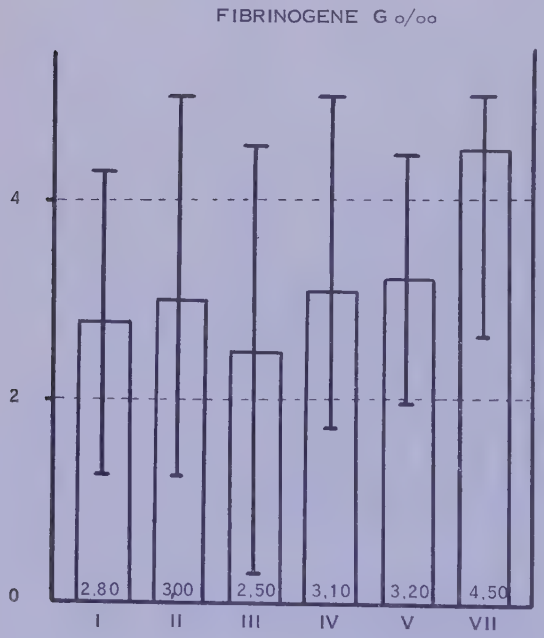
• FIBRINOGENE

Dans notre série le taux du fibrinogène est très variable au cours des phénomènes de C.I.V. (Tableau IV) :

— Le fibrinogène est *abaissé* de manière significative dans 11 observations où son taux moyen est de 1,30 g ‰. Le taux le plus bas (0,45 g ‰) a été noté au cours d'un accident hémolytique transfusionnel.

— Le fibrinogène est normal entre 2 et 4 g ‰ dans 29 observations.

— Le fibrinogène est *augmenté* et supérieur à 4 g ‰ dans 10 observations.



I Choc toxi-infectieux (Perfringens)
II Choc toxi-infectieux (Gram -/+ - divers)
III Accidents hémolytiques
IV Circonstances obstetricales
V Cancer prostatique
VII Micro-angiopathie thrombotique

Tableau IV

Bien que le fibrinogène soit le substrat de la C.I.V., son dosage ne constitue qu'un moyen d'approche diagnostique très imparfait et infidèle. En effet, un dosage brut de fibrinogène n'a pas beaucoup de signification : il doit être soigneusement interprété en fonction du contexte étiologique et de la rapidité des phénomènes de consommation. Au cours des états infectieux et dans la pathologie obstétricale, par exmple, un taux de fibrinogène normal est déjà « pathologique » puisque dans ces états il existe une hyperfibrinogénémie habituelle. Par ailleurs, il faut tenir compte de la rapidité de la consommation périphérique et des capacités de synthèse hépatique : le taux de fibrinogène circulant n'est que le reflet de l'équilibre entre la synthèse hépatique et la consommation périphérique.

Autrement dit si une diminution du taux du fibrinogène doit faire évoquer une C.I.V., par contre un taux de fibrinogène « normal », voire même augmenté, ne saurait éliminer ce diagnostic.

Le taux du fibrinogène initial a une certaine valeur pronostique : la fibrinogénémie des malades qui guérissent est de 3,45 g ‰ contre 2,15 g ‰ chez les malades qui décèdent.

• TEMPS DE CEPHALINE-KAOLIN ET TEMPS DE QUICK

+ *Le temps de céphaline-kaolin* ou « partial thromboplastine time » est le temps de recalcification d'un plasma pauvre en plaquettes en présence de *céphaline* — substitut lipidique des plaquettes — et de *kaolin* pour uniformiser l'activation des facteurs « contact ». Il explore l'ensemble des facteurs plasmatiques qui interviennent dans le système intrinsèque de la coagulation (facteurs XII-XI-IX-VIII-X-V-II-I).

Ce test a été étudié 32 fois dans notre série :

— Il était allongé de manière significative (50 %) dans 20 observations. Cependant dans 6 observations de septicémie post-abortum à perfringens, dans une observation d'hémolyse

médicamenteuse, et dans une observation de pancréatite aiguë hémorragique, cet allongement — compris entre 10 et 30 % — est moins significatif.

— Il était normal dans 3 observations.

— Il était raccourci dans 9 observations : 4 observations d'insuffisance rénale aiguë obstétricale — 3 observations de micro-angiopathie thrombotique — 2 observations d'hémolyse médicamenteuse.

Autrement dit un temps de céphaline-kaolin normal ou raccourci n'élimine pas le diagnostic de C.I.V.

Dans ces circonstances le fibrinogène, le taux de prothrombine et de proaccélérine sont généralement peu perturbés, et l'activité du facteur VIII est augmentée.

+ *Le temps de Quick,* temps de recalcification du plasma en présence d'extraits tissulaires en excès, explore les facteurs plasmatiques qui interviennent dans le système extrinsèque de la coagulation (VII-X-V-II-I). Le temps de Quick était allongé dans toutes les observations : cet allongement est en moyenne de 60 %.

• TAUX DE PROTHROMBINE ET TAUX DE PROACCELERINE

En excluant le groupe des micro-angiopathies thrombotiques où le taux de ces deux facteurs reste normal ou peu perturbé, le taux de prothrombine et le taux de proaccélérine sont toujours diminués de façon significative et parallèle (Tableaux V et VI).

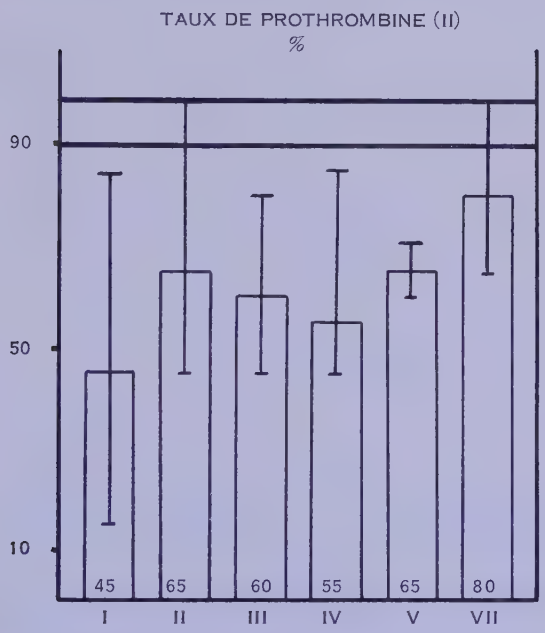
- Le taux de prothrombine est en moyenne de 52 %
- Le taux de proaccélérine est en moyenne de 54 %.

Le taux de prothrombine n'a dans notre série aucune valeur pronostique. Par contre le taux de proaccélérine paraît constituer un facteur pronostique beaucoup plus fidèle : le taux

initial de proaccélérine des sujets qui guérissent est en moyenne de 66 % contre 42 % pour les malades qui décèdent.

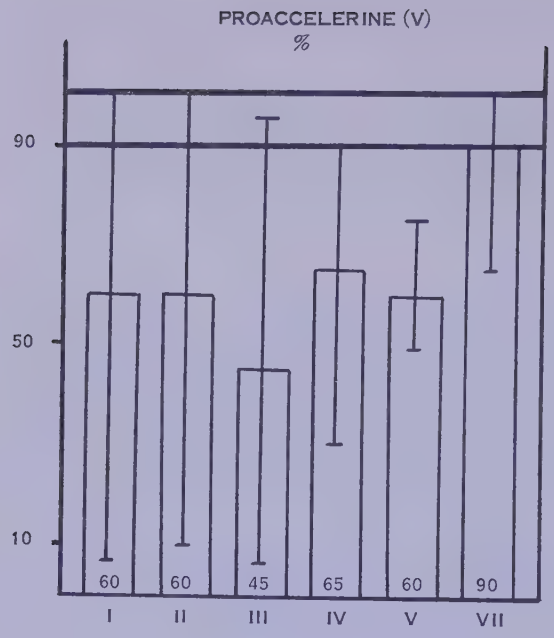
Par contre, du point de vue diagnostique l'abaissement du taux de prothrombine a beaucoup plus de valeur, car l'activation primaire du système fibrinolytique diminue le taux de la proaccélérine sans modifier la valeur du taux de prothrombine.

Cependant, il faut bien souligner que le taux de ces deux facteurs représente un équilibre entre la synthèse hépatique, leur consommation ou leur transformation périphérique et l'hyper-catabolisme protidique des états graves. Autrement dit, l'interprétation de leur diminution peut être parfois difficile.



I Choc toxi-infectieux (Perfringens)
II Choc toxi-infectieux (Gram -/+ - divers)
III Accidents hémolytiques
IV Circonstances obstetricales
V Cancer prostatique
VII Micro-angiopathie thrombotique

Tableau V



I Choc toxi-infectieux (Perfringens)
II Choc toxi-infectieux (Gram -/+ - divers)
III Accidents hémolytiques
IV Circonstances obstetricales
V Cancer prostatique
VII Micro-angiopathie thrombotique

Tableau VI

• COMPLEXE PROCONVERTINE - FACTEUR STUART

Le taux du complexe proconvertine - facteur Stuart est diminué dans l'ensemble de notre série sauf au cours des micro-angiopathies thrombotiques (Tableau VII). Son taux moyen est de 52 %. Cette diminution est surprenante — parallèle à la « consommation » du taux de prothrombine ou de proaccélérine — car le facteur VII (proconvertine) n'est pas consommable ; pour Nalbandian (1971) seul le facteur X est un facteur consommable.

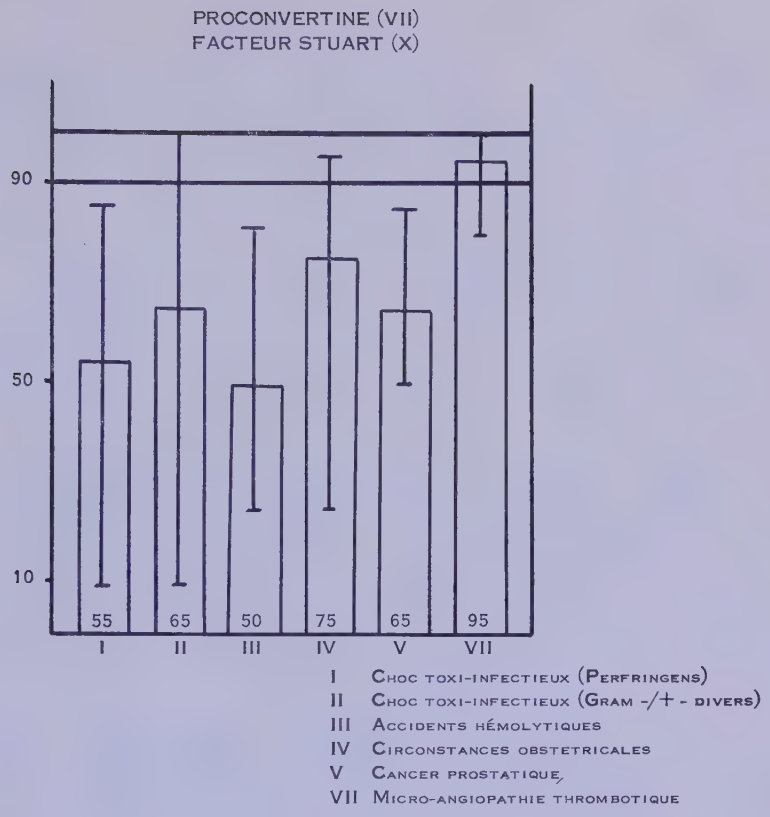


Tableau VII

La comparaison du taux de ces quatre facteurs de la coagulation (II-V-VII-X) permet d'approcher le mécanisme physiopathologique de leur diminution, et d'apprécier le retentissement hépatique de la maladie.

Le taux du complexe proconvertine - facteur Stuart constitue dans notre série un index pronostique très valable : le taux initial du complexe proconvertine - facteur Stuart des sujets qui guérissent est en moyenne de 69 % contre 35 % pour les malades qui décèdent.

• FACTEUR VIII

Dosé 7 fois dans notre série, le facteur VIII était augmenté dans 5 observations (avec raccourcissement du temps de céphaline-kaolin) et diminué dans 2 observations.

• TEMPS DE THROMBINE - TEMPS DE REPTILASE

La mesure du temps de thrombine et du temps de reptilase explore la vitesse de formation de la fibrine.

La présence de produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (P.D.F.) — résidus de la fibrinolyse secondaire qui accompagne toute C.I.V. — inhibe la polymérisation de la fibrine, et allonge le temps de thrombine et le temps de reptilase. Le temps de reptilase a l'avantage sur le temps de thrombine de ne pas être modifie par les inhibiteurs de la thrombine, en particulier l'héparine.

La comparaison des temps obtenus sur plasma pur et sur plasma dilué au 1/3 permet d'éliminer la responsabilité d'une hypo ou d'une hyperfibrinogénémie (Bierme-Ducos).

La mise en évidence indirecte de P.D.F. par l'allongement du temps de thrombine et du temps de reptilase est un argument diagnostic fondamental ; elle permet d'approcher une étape physiopathologique cruciale des phénomènes de C.I.V. : la lyse physiologique du micro-caillot de fibrine, résultat final de cette coagulation pathologique intra-vasculaire.

L'allongement moyen du temps de thrombine dans notre série est de + 60 % : cet allongement est maximum au cours des accidents hémolytiques, des carcinoses prostatiques et des micro-angiopathies thrombotiques où il est en moyenne de + 88 % (Tableau VIII).

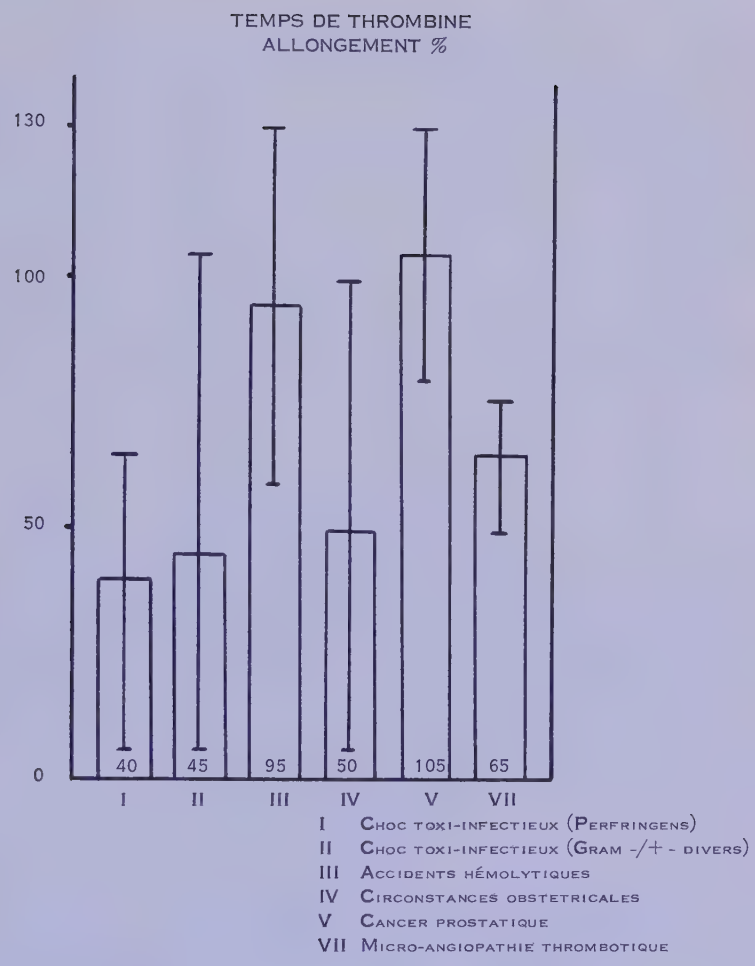


Tableau VIII

L'allongement moyen du temps de reptilase est de + 57 % : cet allongement est maximum au cours des accidents hémolytiques, des circonstances obstétricales et des micro-angiopathies thrombotiques où il est en moyenne de + 68 % (Tableau IX).

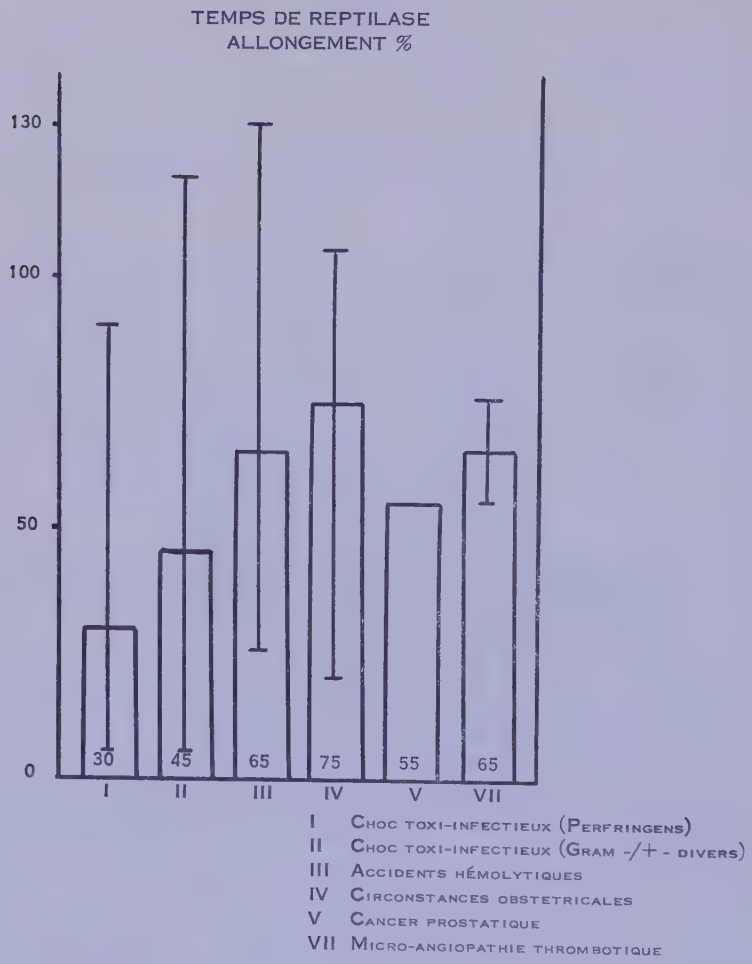


Tableau IX

La sensibilité de ces deux tests est donc à peu près superposable : mais le temps de reptilase est plus fidèle et plus spécifique. Enfin, seul le temps de reptilase permet de surveiller l'évolution des phénomènes de C.I.V. et de fibrinolyse secondaire, chez un malade traité par l'héparine.

Le dosage des P.D.F. par la technique de MERSKEY (1969) a été réalisé chez 4 malades. Le taux moyen de P.D.F. était de 640 microgrammes/ml, et la corrélation avec l'allongement du temps de thrombine et du temps de reptilase était bonne. Nous n'avons aucune expérience des tests qui visent à mettre en évidence les complexes solubles et coagulables de monomères de fibrine qui apparaissent également comme un résidu des phénomènes de C.I.V. et de fibrinolyse secondaire. Le test de gélification du plasma à l'éthanol modifié par GLUEK (1969), semble la meilleure méthode pour mettre en évidence ces complexes solubles et coagulables de monomères de fibrine.

• TEMPS DE LYSE DES EUGLOBULINES

Ce test a été effectué dans les cinquante observations rapportées. Il s'est révélé normal dans 48 cas ; dans deux observations le premier bilan d'hémostase mettait en évidence un discret raccourcissement du temps de lyse des euglobulines sans signification.

• ANEMIE MICRO-ANGIOPATHIQUE

Tout processus de C.I.V. est susceptible d'entraîner une déformation et une fragmentation des globules rouges qui conditionnent une hémolyse mécanique. BRAIN (1969) a clairement démontré le rôle des réseaux de fibrine à l'origine de ce traumatisme globulaire. Cette hémolyse, active pour son propre compte (thromboplastine tissulaire) les phénomènes de C.I.V. : c'est le cercle vicieux de BRAIN (1969).

Nous avons constamment retrouvé cette anémie avec fragmentation globulaire dans le groupe des S.H.U. où la schizocytose atteint régulièrement 10 à 30 %. L'anémie est toujours intense (2 500 000 hématies/mm^3 en moyenne) : elle est associée à une réticulocytose périphérique et à une érythroblastose médullaire. L'hémoglobinémie élevée complète le syndrome biologique de cette anémie hémolytique intra-vasculaire extra-corpusculaire, dite microangiopathique.

Recherchée occasionnellement dans les autres groupes de C.I.V., cette fragmentation globulaire (hématies en cimier de casque, hématies en oursins...) a été retrouvée à des taux aussi élevés. Elle peut donc constituer un argument diagnostic supplémentaire dans les cas difficiles.

Au terme de cette étude critique des données de l'hémostase dans notre série personnelle de C.I.V., il faut insister sur l'inégale valeur des tests diagnostiques des phénomènes de C.I.V. qui ont été proposés et sur la nécessité de leur interprétation en fonction du contexte clinique. Les 7 tests suivants ont une bonne valeur d'orientation :

- Thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes/mm^3 avec ou sans les caractères des thrombopénies de consommation
- Fibrinogène diminué ou « anormalement » normal
- Allongement du temps de céphaline-kaolin, mais un temps de céphaline-kaolin normal ou raccourci n'élimine pas le diagnostic de C.I.V.
- Taux de prothrombine diminué
- Allongement du temps de thrombine et du temps de reptilase
- Temps de lyse des euglobulines normal
- Fragmentation des globules rouges.

L'étude de la proaccélérine et du facteur VIII (qui sont modifiés au cours des fibrinolyses primitives) et l'étude du complexe proconvertine-Stuart n'ont pas de valeur diagnostique.

L'étude de 3 paramètres ne peut suffire pour porter le diagnostic de C.I.V. comme cela a été suggéré dans un article récent de KANFER et de RICHET (1972) ; même en fixant des taux limites arbitraires, quand on sait que le fibrinogène est normal ou augmenté 2 fois sur 3 et que le taux du facteur V — en moyenne de 54 % dans notre série — diminue dans toute activation primaire du système fibrinolytique.

Nous souscrivons entièrement à la conclusion de NALBANDIAN (1971) : la fiche de diagnostic et de surveillance des C.I.V. doit comporter l'étude de quelques paramètres simples, toujours très significativement perturbés, et faciles à doser en urgence, pour pouvoir être répétés à plusieurs reprises au cours des 24 heures. Cette fiche diagnostique pourrait comprendre l'étude des paramètres suivants chez tout malade suspect de C.I.V. :

— Compte des plaquettes/mm^3

— Fibrinogène g ‰

— Taux de prothrombine

— Temps de reptilase

— Test de gélification du plasma à l'éthanol

— Temps de lyse des euglobulines

— Fragmentation des globules rouges.

Dans les cas difficiles, le dosage des P.D.F. dans le sérum est un argument diagnostic de valeur en présence d'un temps de lyse des euglobulines normal.

De toute façon cette fiche ne saurait constituer qu'un instantané des perturbations de l'hémostase d'un malade. Il est parfois très important de répéter l'étude de ces paramètres — dans certains cas toutes les 4 heures — pour mettre en évidence la consommation des facteurs de la coagulation et l'apparition de substances anormales dans le sang circulant. Cette étude longitudinale de l'hémostase est souvent irremplaçable dans une enquête diagnostique de C.I.V.

4 - Données anatomo-pathologiques

A. — SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE

L'étude anatomo-pathologique des documents recueillis dans ce groupe de 8 malades sera volontairement très limitée. En effet, le S.H.U. correspond à une micro-angiopathie thrombotique localisée au rein ; il s'agit d'une néphropathie vasculaire aiguë dont la traduction clinique et biologique comporte la triade : I.R.A. - C.I.V. - Anémie hémolytique. Cette étude anatomo-pathologique est basée sur un matériel abondant : 2 autopsies, 4 pièces de binéphrectomie et 11 ponctions biopsies du rein dont 8 biopsies rénales itératives.

• *Les lésions précoces* sur la ponction biopsie rénale initiale sont localisées aux artérioles pré-glomérulaires et aux glomérules, mais sans aucun parallélisme.

— Les artérioles pré-glomérulaires sont souvent obstruées par des thrombi fibrinoïdes, où leur perméabilité est très réduite par une turgescence et une infiltration fibrinoïde sous endothéliale.

— Les lésions glomérulaires sont très « panachées » :

- soit thrombose fibrinoïde parcellaire de quelques anses capillaires près du hile vasculaire,
- soit œdème endothélial et intercapillaire ou turgescence sous endothéliale,
- soit « congestion » glomérulaire avec des anses capillaires « bourrées » d'hématies,
- soit encore glomérule « ischémique » dont le floculus est rétracté sur son hile.

Dans tous les cas l'examen en immuno-fluorescence démontre que les lésions fibrinoïdes artériolaires ou glomérulaires ou les lésions de turgescence sous endothéliale sont constituées de fibrine, de fibrinogène ou de dérivés de ces substances.

• *Les lésions tardives* sur les ponctions biopsies rénales réalisées 30 jours après le début clinique, ou sur les pièces de binéphrectomie et les reins d'autopsie, sont localisées non seulement aux artérioles pré-glomérulaires et aux glomérules, mais également aux artérioles de moyen calibre.

— Les artérioles de moyen calibre présentent une endartérite fibreuse et une hypertrophie de la média.

— Les glomérules sont dans plus de 50 % des cas de type ischémique et dans 20 % des cas ils sont en voie de sclérose.

Ces lésions étaient « isolées » dans 5 observations (2 S.H.U. du post-partum - S.H.U. post-infectieux - S.H.U. avec hypertension artérielle maligne - S.H.U. sur H.T.A. réno-vasculaire).

Ces lésions étaient associées aux altérations « étiologiques » dans les 3 autres cas (glomérulosclérose diabétique, gromérulonéphrite pariéto-prolifératives, pyélonéphrite chronique).

Lorsque le traitement par l'héparine est très précoce les lésions artériolaires et glomérulaires du S.H.U. sont réversibles, comme le suggère une de nos observations avec rémission du S.H.U. au cours d'une glomérulonéphrite pariéto-proliférative.

B. — LES AUTRES COAGULATIONS INTRA-VASCULAIRES

Cette étude anatomo-pathologique est basée sur 11 contrôles autopsiques et 9 ponctions biopsies du rein répartis de la manière suivante :

AUTOPSIES

- 6 septicémies post-abortum (1 septicémie à perfringens et 5 septicémies à germe Gram négatif)
- 3 septicémies Gram négatif à point de départ urinaire
- 1 pancréatite aiguë hémorragique
- 1 état de choc hémorragique.

PONCTIONS BIOPSIES DU REIN

- 5 dans le groupe des C.I.V. obstétricales
- 2 accidents hémolytiques primitifs
- 1 néoplasie prostatique
- 1 septicémie à point de départ périphérique.

Les P.B.R. ont toujours été réalisées tardivement en phase de guérison, alors que les phénomènes de C.I.V. avaient depuis longtemps disparu.

- 2 fois la P.B.R. était normale
- 4 fois il existait des lésions de tubulopathie non spécifique
- 1 fois la P.B.R. mettait en évidence une néphropathie dysgravidique pure
- 2 fois il existait des lésions de nécrose corticale bilatérale ; il s'agissait d'une observation d'hématome rétro-placentaire et d'une observation d'état de choc hémorragique du post-partum.

Autrement dit la P.B.R. qu'il est impossible de réaliser en période aiguë n'a aucun intérêt diagnostic. Par contre, elle permet le bilan des lésions quand on soupçonne une nécrose corticale.

Aussi l'essentiel de cette étude est basé sur l'analyse des documents d'autopsie.

1. — LES LESIONS MACROSCOPIQUES

On peut schématiquement distinguer 3 types de lésions :

a) *Les hémorragies :*

Signe classique des coagulopathies de consommation, elles ont été constamment retrouvées chez nos 13 malades. Elles peuvent être superficielles, cutanéo-muqueuses (Cf. clinique), ou profondes et alors plus graves du fait de leur abondance, ou de l'atteinte de parenchymes nobles.

Une hémorragie péritonéale ou rétro-péritonéale était présente chez presque la moitié des malades (6/13).

Parmi les organes, le poumon s'individualise par la fréquence (8/13) et l'intensité de son atteinte. Il peut s'agir de simples taches purpuriques sous pleurales, ou, au contraire, de larges taches hémorragiques disséminées sur l'ensemble du parenchyme, conférant alors à ce dernier un aspect en « damier ».

Le tractus digestif n'est pas épargné (9/13), surtout l'intestin grêle, et c'est également une cause fréquente de mort (Hardaway).

L'examen du cœur permet de déceler soit de simples pétéchies péricardiques ou endocardiques (4/13), soit de petits foyers hémorragiques en plein myocarde (2/13).

Des hémorragies surrénaliennes ont été rencontrées (4/13). Enfin, des lésions macroscopiques du cerveau, de type hémorragique, n'ont été retrouvées que chez 2 malades.

Le foie est, par contre, indemne de toute hémorragie.

b) *Les nécroses :*

Conséquences éventuelles des thromboses, elles peuvent intéresser tous les organes, mais leur siège de prédilection reste le rein.

Une nécrose corticale bilatérale, substratum essentiel du syndrome de Sanarelli-Shwartzman généralisé a été retrouvée chez 2 de nos malades.

Pour MARGARETTEN, les nécroses corticales bilatérales, en pathologie humaine, s'intègrent dans 2/3 des cas dans une C.I.V. post-abortum.

Nos 2 cas concernés, d'ailleurs des C.I.V. post-abortum, et une troisième malade du même groupe, présentaient seulement quelques foyers de nécrose corticale.

Les infarctus rénaux classiques ne font habituellement pas partie des tableaux des C.I.V. Cette lésion a cependant été retrouvée chez une de nos malades, mais elle est à rattacher à l'endocardite aiguë mitrale dont elle était porteuse. Signalons qu'elle avait également développé une nécrose papillaire diffuse sur le rein droit, sans aucun rapport avec l'éventuelle coagulopathie.

c) *Les thromboses :*

Elles sont rarement visibles car les thrombi siègent dans les capillaires ou les vaisseaux de petit calibre. La constatation de thromboses visibles, en particulier dans les artères pulmonaires doit être rapportée avec prudence à la coagulopathie

de consommation et impose la recherche d'une phlébite des membres inférieurs ou du petit bassin. Un tel cas s'est présenté chez une de nos malades.

Toutefois, pour Mc Kay (1967) et Merskey la constatation d'embolies pulmonaires macroscopiques n'est pas incompatible avec le diagnostic de C.I.V.

2. — LES LESIONS MICROSCOPIQUES

a) *Les images de C.I.V.*

Ces lésions peuvent être constituées soit par des thrombi fibrineux disséminés siégeant dans la micro circulation, soit par des micro thrombi hyalins (M.T.H.) de Skjörten (1968), ou « globular clots » d'Hardaway (1966).

• *Les thrombi fibrineux classiques* (Figure 1).

REPARTITION DES THROMBI-FIBRINEUX (M.A.T. EXCLUES)

Groupe I	100 % des cas	Poumon	11/11
Groupe II	Plus de 50 % des cas	Pancréas	7/11
		Rate	6/11
		Foie	6/11
		Surénale	6/11
		Tube digestif	5/9
Groupe III	Moins de 50 % des cas	Rein	4/11
		Myocarde	3/10
		Cerveau	2/6

Figure 1

Leur mise en évidence a largement bénéficié de l'utilisation de l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory et du Martius-Scarlet-Blue de LENDRUM. La majorité des thrombi est constituée presque uniquement de filaments de fibrine. Pour affirmer leur constitution ante-mortem, nous nous sommes référés aux critères de BOYD. Chez 9/13 de nos malades ces thrombi intéressaient 3 ou 4 organes. Dans un cas, ils ont été retrouvés même dans les vaisseaux dermiques et hypo-dermiques.

Chez 2 malades, ils étaient présents seulement dans le pancréas, mais exclusivement au voisinage de foyers de cyto-stéatonécrose, ce qui leur retire beaucoup de valeur.

Enfin, 2 malades en étaient totalement dépourvus.

L'absence totale de thromboses fibrineuses ne permet pas d'infirmer le diagnostic de coagulopathie de consommation (MERSKEY) à condition toutefois qu'elle soit caractéristique sur le plan biologique (P.D.F.).

• *Les microthrombi hyalins.*

Bien que plus difficiles à mettre en évidence, ils auraient pour HARDAWAY autant de valeur que les thrombi fibrineux classiques. Il s'agit de formations arrondies ou ovales mesurant de 3 à 100 microns de diamètre. Leur portion centrale montre parfois des vacuoles claires ; ils se colorent en bleu par l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory et en rouge par le Martius-Scarlet-Blue. Ces microthrombi hyalins seraient essentiellement formés de monomères de fibrine ou d'agrégats de P.D.F. (SKJÖRTEN).

b) *Etude comparative des lésions parenchymateuses présentées par les 3 groupes de malades :*

• *Les reins :*

Sur les 6 cas de C.I.V. post-abortum les reins hébergeaient des thrombi fibrineux dans 3 cas (2 nécroses corticales bilatérales et 1 nécrose corticale locale).

Chez ces 3 malades, les thrombi étaient très nombreux tant dans les capillaires glomérulaires que les artérioles afférentes. et interlobulaires, ce qui est en accord avec les travaux de Mc Kay.

Les 3 autres malades ne montraient que des lésions de tubulopathie, les glomérules paraissant optiquement normaux.

Par contre, les lésions retrouvées dans les chocs toxi-infectieux n'évoquent nullement une coagulopathie de consommation. En effet, mise à part l'observation qui associait infarctus et nécrose papillaire, aucun malade n'avait de thrombose fibrineuse. Il en est d'ailleurs de même chez 2 malades du troisième groupe (choc non infectieux).

La disparition des thrombi sous l'action du système fibrinolytique ne peut, par contre, être éliminée.

• *Les poumons :*

Les lésions pulmonaires sont, par contre, assez comparables chez les trois groupes de malades associant des thromboses fibrineuses capillaires et artériolaires et des foyers d'alvéolite hémorragique ; mais l'importance de ces phénomènes est variable en fonction de l'étiologie.

Il faut, par contre, remarquer que ces lésions constantes au cours des C.I.V. du post-abortum ne sont présentes que 3 fois sur 5 au cours des chocs toxi-infectieux.

• *Les surrénales :*

L'atteinte surrénalienne paraît revêtir une importance toute particulière, tant par sa fréquence que par son intensité.

Ici encore, les malades du premier groupe s'individualisent, puisque dans 5 ou 6 cas il y avait des lésions surrénaliennes :

— 3 nécroses hémorragiques bilatérales (2 contrôlées microscopiquement, 1 macroscopiquement
— 1 avec nombreux thrombi et quelques foyers hémorragiques
— 1 avec thrombi rares sans hémorragie.

La dernière malade avait une surrénale macroscopiquement normale, mais qui n'a pas été vérifiée histologiquement.

Dans le groupe II, on note une seule atteinte hémorragique mais l'absence d'examen microscopique lui retire beaucoup de valeur. Deux autres malades avaient des thrombi fibrineux mais les dégâts tissulaires étaient minimes. Les 2 malades du troisième groupe avaient des surrénales microscopiquement normales.

La nécrose hémorragique bilatérale des surrénales semble donc très fréquente dans les C.I.V. du post-abortum, et peut être un facteur supplémentaire de léthalité.

Ces lésions ont déjà été mises en relief par Mc Kay qui souligne le rôle favorisant de la grossesse dans leur apparition.

Expérimentalement, on les retrouve dans 40 % des animaux soumis à l'injection d'endotoxine pendant la gestation.

• *Le myocarde :*

Les thrombi y sont rares ; par contre, nous avons constaté une infiltration hémorragique du myocarde chez 2 malades du premier groupe avec, dans un cas, un foyer de nécrose hémorragique.

Un des malades du groupe II avait une infiltration hémorragique massive sans nécrose des fibres myocardiques.

Un seul infarctus a été constaté, mais le rattacher à la coagulopathie semble discutable puisque cette malade était porteuse d'une endocardite végétante.

• *Le foie :*

Son étude est importante pour deux raisons :
— d'une part, la relative fréquence des thrombi ;
— d'autre part, l'existence éventuelle de lésions hépatiques susceptibles d'expliquer ou de majorer les troubles de la crase.

Les thrombi dans les sinusoïdes hépatiques sont présents chez 5 sur 6 des malades du groupe I. Ils ne s'accompagnent pas de nécrose parenchymateuse.

Un seul des malades du groupe II avait quelques thrombi, il avait également un foyer de nécrose hépatique, mais comme il s'agissait d'un choc toxi-infectieux post-cholécystectomie, la responsabilité de l'acte chirurgical apparaît majeure.

Aucun des malades du groupe III n'avait de thrombi intra-hépatique.

• *Les lésions hépatiques :*

Dans le groupe des C.I.V. du post-abortum ces lésions hépatiques sont discrètes.

Seule la C.I.V. du post-abortum à perfringens présentait quelques foyers de nécrose centro-lobulaire.

Il n'en va pas de même chez les malades des 2 autres groupes. En effet, dans le groupe II :

— 2 malades présentent des lésions évoquant une hépatite infectieuse ;

— 1 malade avait des lésions de stase majeure diffuse à l'ensemble du parenchyme hépatique.

— Dans le groupe III : les malades étaient porteurs de nécroses centro-lobulaires étendues à l'ensemble du parenchyme et de lésion de stéatose.

Pour certains auteurs (Vergoz) la présence de lésion hépatique pourrait expliquer certains troubles de l'hémostase rapportés à tort à une coagulopathie de consommation.

Attar, étudiant les troubles de l'hémostase au cours des chocs d'étiologies diverses souligne également l'importance des nécroses centro-lobulaires et pose la question : « Coagulopathie de consommation : réalité ou mythe ? »

Ainsi, il est certain que, mis à part le groupe des C.I.V. post-abortum, l'importance des lésions hépatiques ne permet pas de négliger leur responsabilité dans les troubles de la crase.

TABLEAU RECAPITULATIF DES DONNEES MICROSCOPIQUES

Thrombi fibrineux : rares + ; assez fréquents ++ ; très nombreux +++. - Organe non examiné —
MTH : micro-thrombi hyalin. - NCB : nécrose corticale bilatérale. - NCF : nécrose corticale focalisée
HEM : hémorragie. - NH : nécrose hémorragique. - NCL : nécrose centro-lobulaire. - AH : alvéolite hémorragique.

	REINS	POUMONS	SURRENALES	MYOCARDE	FOIE	RATE	PANCREAS	TUBE DIGESTIF	CERVEAU	UTERUS OVAIRE
DAR...	— Tubulopathie	+++ A.H.	+	— HEM.	N.C.L. + M.T.H.	++	+	++ HEM.	N.H. — M.T.H.	+++ N.H.
INE...	—	+ A.H.	+++ N.H.	—	+++	+ M.T.H.	—	— HEM.	+	+
LEC...	+++ N.C.B.	++ A.H.	HEM.	—	++	+++ N.H.		HEM.		HEM.
FLA...	+++ N.C.B.	+ A.H.	+++ N.H.	+ N.H.	+++ M.T.H.	+++ N.H.		+++ HEM.	++ M.T.H.	
BIL...	+++ N.C.F.	+++ A.H.			+++ M.T.H.		+ M.T.H.			++ HEM.
DUA...	— Tubulopathie	+++ A.H.	++ HEM.	—	—	+	—		—	+++ Nécrose
LAN...	—	+++ M.T.H.	+ HEM.	—	+	+++	+++ M.T.H.	+++ HEM.	—	
MAR...	—	+++ N.H.	++	+ HEM.	—	—	+	++ HEM.		
OUR...	++ Nécrose papillaire	+++ A.H.	HEM.	+ Infarctus	—	—	+	++		++
VEN...	—	+ A.H.	—	—	— N.C.L.	—	+ Pancréatite	—		
GUI...	—	+ Embolie	—	—	— N.C.L.	—	+ Pancréatite	—	—	

TABLEAU X

5 - Analyse des évolutions défavorables et des évolutions favorables

Cette analyse est particulièrement instructive car elle met l'accent :

— sur l'importance des facteurs « aggravants » et des facteurs « limitants » au cours du traitement des phénomènes de C.I.V. ;

— sur la prudence avec laquelle il faut juger les résultats de l'héparinothérapie, étant donné la fréquence des évolutions « spontanément » favorables.

+ ANALYSE DES EVOLUTIONS DEFAVORABLES

Les évolutions défavorables, au nombre de 25, représentent 50 % des cas.

A. — SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE :

7 OBSERVATIONS

La notion de facteur aggravant est exceptionnelle : c'est le facteur temps qui est le facteur pronostic essentiel, c'est-à-dire le délai entre le début clinique et le début du traitement.

Dans toutes les observations de S.H.U., sanctionnées par un échec thérapeutique (3 décès, 4 binéphrectomies), toute tentative de traitement s'avérait en fait illusoire dès la première biopsie rénale étant donné l'importance des altérations artériolo-capillaires : le long délai entre le début clinique et le début du traitement rendait compte de l'irréversibilité des lésions rénales.

De toute façon les dépôts de fibrine au cours des micro-angiopathies thrombotiques ne semblent qu'un facteur d'aggravation des lésions artériolocapillaires. L'altération endothéliale semble le fait physiopathologique essentiel dans le mécanisme de ce syndrome : l'exposition du matériel sous-endothélial pourrait expliquer les phénomènes thrombotiques secondaires.

En théorie, deux types de traitement symptomatique (à défaut de traitement à visée pathogénique) sont possibles :

— L'héparine, qui agit sur les phénomènes secondaires de surface, limite les dépôts de fibrine dont on connaît le rôle pro-inflammatoire, et qui sont à l'origine du cercle vicieux de Brain (1969).

— Les thrombolytiques (streptokinase et urokinase) qui peuvent désobstruer les jonctions artériolo-capillaires.

Ces deux traitements ne peuvent agir qu'au stade initial des lésions comme le suggère une de nos observations où l'évolution a été favorable.

B. — LES AUTRES C.I.V. :

18 observations

L'analyse des échecs thérapeutiques dans ce groupe de malades (16 malades décédés et 2 N.C.B. avec survie prolongée), retrouve constamment un facteur aggravant au cours du traitement des phénomènes de C.I.V. (Tableau XI).

ANALYSE DES ECHECS THERAPEUTIQUES
(S.H.U. exclu)

+ *Malades décédés :* 16 observations

— Etat de choc et acidose métabolique : 12

— Persistance du facteur déclenchant
- Syndrome septicémique : 5/11
- Infarctus utéro-annexiel : 4/6

— Aggravation iatrogène : 12
- Anti-fibrinolytitques : 7
- Corticoïdes et anti-fibrinolytiques : 5
- Drogue alpha-stimulante : 1

— Héparinothérapie : 9
- Correcte : 3
- Tardive ou insuffisante : 6
- Absente : 7

+ *Nécrose corticale bilatérale avec survie :* 2 observations
- Anti-fibrinolytique et corticoïde : 1
- Héparinothérapie tardive : 1

Tableau XI

OBSERVATION N° 1 : VIL... Rose-Marie, 33 ans

Mme VIL... présente au huitième mois de sa troisième grossesse des métrorragies très abondantes révélatrices d'un hématome rétro placentaire (H.R.P.) qui entraîne l'accouchement prématuré d'un enfant mort né. Cet H.R.P. a été précédé au début du sixième mois d'un syndrome vasculo-rénal associant : protéinurie, œdème et hypertension artérielle.

Cette malade est transférée dans le service, 48 heures après l'accouchement, en raison d'une insuffisance rénale aiguë anurique, associée à une hypertension artérielle sévère, en partie liée à une intoxication à l'eau (230/140 mm Hg, flou papillaire au fond d'œil, natrémie 125 mEq ‰) et à des perturbations de l'hémostase qui doivent faire évoquer le diagnostic de C.I.V.

- plaquettes : 100 000/mm^3
- fibrinogène : 2,35 g ‰

- temps de Quick : 85 %
- temps de céphaline-kaolin : 73" pour un témoin à 78"
- taux de prothrombine : 90 %
- taux de proaccélérine : 90 %
- taux du complexe proconvertine - facteur Stuart : 95 %
- temps de thrombine : 34" pour un témoin à 17"
- temps de reptilase : 50" pour un témoin à 28"
- facteur VIII : 1' 04 pour un témoin à 1' 40
- temps de lyse des euglobulines normal.

EVOLUTION

+ le syndrome hypertensif évolue favorablement en 6 jours sous l'influence de la soustraction hydrosodée par le rein artificiel.

+ les perturbations de l'hémostase se corrigent spontanément.

+ l'anurie persiste pendant 17 jours ; mais deux remarques doivent être soulignées :

— la reprise de la diurèse a lieu 8 jours après le début d'un traitement par l'héparine motivé par des accidents de thrombose du shunt artério-veineux mis en place pour les épurations extra-rénales (l'hypercoagulabilité initiale aurait dû justifier un traitement plus précoce). Ce délai suggère que l'héparinothérapie ne peut être tenue pour responsable de la reprise de la diurèse.

— la reprise de diurèse est de mauvaise qualité avec persistance d'une azotémie stable aux environs de 2,30 g ‰ pendant 3 semaines.

L'existence d'une insuffisance rénale résiduelle avec une créatininémie à 30 mg ‰, l'atrophie rapide des deux reins en tomographie, et l'apparition d'un fin liseré cortical calcifié suggèrent le diagnostic de nécrose corticale bilatérale.

	19/8	16/9	27/9
Rein D mm	180/80	150/65	135/55
Rein G mm	180/85	150/75	145/75

Ce diagnostic est confirmé par une biopsie rénale sous lombotomie. Le recul actuel est de 3 ans avec une créatininémie qui s'est stabilisée à 17 mg ‰.

CONCLUSION

Dysgravidie tardive et singulière chez une troisière pare, compliquée d'hématome rétro-placentaire à l'origine d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire et d'une insuffisance rénale aiguë.

L'abondance des métrorragies initiales compliquées d'un état de choc hémorragique et les phénomènes de C.I.V. rendent compte de la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë.

Tout traitement par l'héparine, même au tout début de l'hospitalisation, était illusoire. Ce traitement aurait dû être entrepris 48 heures auparavant pour tenter une véritable prophylaxie de la nécrose corticale bilatérale. D'ailleurs, lorsque la malade a été hospitalisée, l'anurie était déjà **totale**

(ce qui ne se voit jamais au cours d'une simple tubulopathie) et les perturbations de l'hémostase reflètent avant tout une **hypercoagulabilité** et la mise en circulation probablement de grande quantité de produit de dégradation de la fibrine comme le suggèrent l'allongement très important du temps de thrombine et du temps de reptilase.

Tous ces arguments permettent de penser que les thromboses intra-rénales étaient déjà constituées et irréversibles.

Cette observation permet de souligner l'importance du concept actuel de prévention des phénomènes de C.I.V. et de ses complications dans les circonstances mêmes où ce mécanisme intermédiaire lésionnel est attendu : toute parturiente qui présente un H.R.P. doit être mise en traitement par l'héparine et les drogues anti-aggrégant plaquettaire pour prévenir l'apparition d'une C.I.V. et de ses complications.

• *Etat de choc et acidose métabolique*

Dans 12 observations sur 16 des malades qui sont décédés, la durée globale de l'état de choc avant et pendant l'hospitalisation a dépassé 24 heures en moyenne.

L'étiologie de cet état de choc est variable :

— hypovolémie : 1 observation

— hémorragique : 4 observations

— complexe : 7 observations, où s'intriquaient une incompétence myocardique, une hypovolémie et une vasoplégie. Dans la plupart des observations, l'état de choc est lié au phénomène déclenchant de la C.I.V. (hémolyse, septicémie...), l'état de choc précède le diagnostic biologique de la C.I.V.

Cependant dans 4 observations nous avons eu l'impression que des hémorragies digestives profuses secondaires aux phénomènes de C.I.V. avaient joué un rôle déterminant dans le décès du malade.

Il faut encore souligner dans le cadre des septicémies post-abortum que le curetage en période fébrile décompense souvent un état hémodynamique précaire et aggrave singulièrement le tableau clinique.

Chez 10 de ces malades il existait également une acidose métabolique grave dont on connaît le rôle pro-coagulant.

Le ralentissement circulatoire dans la microcirculation, les lésions endothéliales de stase et d'anoxie et l'acidose métabolique qui caractérisent tout état de choc prolongé, associés à l'excès de catécholamines endogènes aggravent les phénomènes de C.I.V. et rendent compte de la localisation des thromboses.

• *Persistance du facteur déclenchant*

• Persistance du synddrome septicémique

Dans près de la moitié des C.I.V. d'origine septicémique à évolution défavorable (5/11) le syndrome septicémique persistait au moment du décès du malade.

Au cours des septicémies post-abortum, le curetage, mal préparé par les antibiotiques et trop précoce, constitue souvent le facteur déterminant à l'origine de la reprise du processus infectieux.

OBSERVATION N° 2 : DAR... Geneviève, 28 ans

M^me^ DAR... Geneviève est hospitalisée dans le service de néphrologie 12 heures après le début clinique d'une septicémie post-abortum à perfringens.

Le syndrome septicémique est apparu 36 heures après des manœuvres abortives sur une grossesse de un mois et demi.

A l'entrée dans le service M^me^ DAR... présentait le tableau suivant :

— un syndrome hémolytique intense comme en témoignait la sévérité de la déglobulisation avec un hématocrite à 13 % et une hémoglobine plasmatique à 22 g ‰.

— un syndrome infectieux sévère avec une température à 39 °C.

— un état de choc complexe hypovolémique et cardiogénique qui durait depuis plus de 10 heures avec une tension artérielle à 80-50 mm Hg et dont le traitement a déjà comporté l'administration de 1 gramme d'hydrocortisone intra-veineuse.

— une oligo-anurie organique.

— un syndrome hémorragique associant des métrorragies et un purpura cutané intense.

— un syndrome de coagulation intra-vasculaire :

- compte de plaquettes 70 000/mm^3^
- fibrinogène 1,20 g ‰
- temps de Quick 15 %
- temps de céphaline-kaolin 100" pour un témoin à 48"
- taux de prothrombine 15 %

- taux de proaccélérine 5 %
- taux du complexe proconvertine-facteur Stuart 10 %
- temps de thrombine 26" pour un témoin à 23"
- temps de reptilase 22" pour un témoin à 22"
- temps de lyse des euglobulines normal.

EVOLUTION

1) Devant l'importance et la gravité du syndrome hémolytique une exsanguino transfusion est réalisée qui permet de remonter l'hématocrite à 38 %. Cette exsanguino-transfusion sous héparine (10 mg toutes les heures) transforme l'état clinique de la malade et corrige l'état de choc très rapidement, en association avec une perfusion d'isoprénaline, à tel point que le curetage est décidé 6 heures après la fin de l'exsanguino-transfusion.

Le syndrome infectieux paraît contrôlé par la pénicilline G (10 millions en perfusion) associée au chloramphénicol.

Le syndrome de C.I.V. paraît également amélioré par l'exsanguino-transfusion, le déchocage et l'héparine, comme le suggère le bilan d'hémostase de contrôle ; il faut cependant souligner que la thrombopénie s'est accentuée nettement :

- compte de plaquettes 35 000/mm^3
- fibrinogène 1,75 g ‰
- temps de Quick 38 %
- taux de prothrombine 60 %
- taux de proaccélérine 30 %
- complexe proconvertine - facteur Stuart 45 %
- temps de reptilase 18" pour un témoin à 17"
- temps de lyse des euglobulines normal.

2) Le curetage ramène des débris nécrotiques et le fœtus ; mais il décompense immédiatement l'état de la malade :

— les métrorragies réapparaissent
— la tension artérielle devient imprenable
— le syndrome infectieux s'aggrave.

3) Dès lors, l'état de choc va persister jusqu'au décès de la malade qui a lieu 48 heures plus tard (hospitalisation totale de 60 heures). Le traitement comporte tour à tour l'administration d'isoprénaline (1,6 mg) de glucagon (33 mg) et de corticoïdes à doses pharmacodynamiques (2,6 grammes de méthylprednisolone au total) associée à 17 flacons de sang.

Tous ces traitements s'avèrent inefficaces, la tension artérielle reste toujours très basse (60 à 80 mm Hg de maxima) et la pression veineuse centrale reste comprise entre 6 et 8 cm d'eau malgré un sub-œdème pulmonaire permanent.

A la 48e heures, la malade est placée dans un caisson hyperbare sans amélioration significative.

De la même manière le syndrome de C.I.V. biologique restera inchangé avec une aggravation progressive de la thrombopénie, comme en témoigne le dernier bilan d'hémostase :

- compte de plaquettes 8 000/mm^3
- fibrinogène 3 g ‰
- temps de Quick 40 %
- taux de prothrombine 70 %
- taux de proaccélérine 30 %
- complexe proconvertine - facteur Stuart 30 %
- temps de reptilase 17" pour un témoin à 16"
- temps de lyse des euglobulines normal.

L'héparine étant poursuivie à la dose de 15 mg par heure, la malade décède à la soixantième heure de l'hospitalisation.

L'examen macroscopique met en évidence :

— un purpura cutané

— des foyers hémorragiques sur le péricarde, l'endocarde et dans le myocarde

— de nombreux foyers hémorragiques dans le poumon

— un épanchement sanguin intra-péritonéal collecté dans le petit bassin

— des hématomes sous muqueux tout le long du tractus digestif

— des reins d'hémoglobinurie

— une apoplexie tubo-ovarienne

— une petite zone hémorragique sur la pointe du lobe temporal du cerveau.

L'examen microscopique retrouve de très nombreux thrombi fibrineux dans l'utérus, le poumon, l'intestin, le foie et la paroi de l'estomac.

D'autre part il existe :

— de nombreuses nécroses hémorragiques dans le poumon

— des hématomes sous muqueux dans les petits vaisseaux de la paroi intestinale

— une nécrose ischiémique et hémorragique de la paroi utérine et une thrombose veineuse suppurée latéro utérine

— quelques foyers de nécrose centro-lobulaire hépatiques

— de nombreuses hémorragies interstitielles intra-myocardique

— des reins de tubulopathie avec quelques micro-thrombi hyalins dans les petits vaisseaux de la médullaire.

Par contre, il n'y a aucune thrombose glomérulaire et les surrénales sont normales.

CONCLUSION

Septicémie à perfringens avec insuffisance rénale aiguë et syndrome de coagulation intra-vasculaire qui évolue en deux temps :

— **une première période** avant le curetage où l'exsanguino-transfusion, le déchocage, les antibiotiques et peut-être l'héparine améliorent l'état clinique et biologique de la malade.

— **une deuxième période** de décompensation hémodynamique et infectieuse déclenchée par un curetage trop précoce.

La chute régulière des plaquettes confirme l'évolution progressive des phénomènes de C.I.V. malgré une remontée partielle des autres facteurs de l'hémostase (mais après des transfusions très abondantes).

En fait, plusieurs facteurs peuvent rendre compte de cette thrombopénie :

- thrombopénie septicémique
- thrombopénie par agrégation des plaquettes au niveau des zones sous endothéliales « dénudées ».

Autrement dit, la guérison de cette malade aurait vraisemblablement pu être obtenue si le curetage avait été retardé. Cette observation illustre parfaitement le rôle néfaste du curetage utérin trop précoce à l'origine d'une « catastrophe » hémodynamique et infectieuse, et d'une reprise des processus de coagulation intra-vasculaire.

Deux remarques doivent être soulignées :

— Il est difficile de dire si la nécrose utérine — ischiémique et hémorragique — d'ailleurs limitée, est antérieure ou postérieure au curetage, et dans quelle mesure elle a participé à l'entretien de la C.I.V.

— L'état de choc — vasoplégique et cardiogénique — déclenché par le curetage, et associé à un syndrome infectieux sévère mais non hémolytique, a tous les caractères des états de choc des septicémies à germe Gram négatif.

- INFARCTUS UTÉRO-ANNEXIEL

Dans 4 autres observations de septicémie post-abortum, la gravité extrême du tableau clinique et biologique et l'échec du traitement sont peut-être à mettre sur le compte d'un infarctus utéro-annexiel qui entretenait les phénomènes de C.I.V. et dont le diagnostic a été trop tardif (1 observation) ou une constatation d'autopsie (3 observations).

- *Aggravation iatrogène*

Dans notre série, 12 des malades sur 16 qui sont décédés, avaient également reçu un traitement aggravant, qu'il s'agisse des anti-fibrinolytiques, des corticoïdes ou de drogues vaso-motrices, le plus souvent avant l'hospitalisation.

— ANTI-FIBRINOLYTIQUE : 7 OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 3 : DUA... Monique, 32 ans

Mme DUA... est hospitalisée dans le service de néphrologie le 29 janvier 1971, à 18 heures pour un état de choc toxi-infectieux, trois jours après avoir réalisé des manœuvres abortives sur une grossesse de 2 mois et demi.

Le syndrome infectieux a commencé 48 heures après les manœuvres abortives, le 28 janvier — il motive le transfert en clinique où le curetage utérin réalisé précipitamment est suivi de métrorragies abondantes et d'une hyperthermie, mais sans état de choc. Le diagnostic porté de fibrinolyse primaire, entraîne un traitement par les **antifibrinolytiques** (acide epsilon-amino-caproïque 8 grammes), le **fibrinogène** (12 grammes) et les transfusions de sang frais (2 flacons). La malade reçoit par ailleurs une antibiothérapie polyvalente (chloramphénicol et rolitétracycline).

Ce traitement, loin d'améliorer la malade, est suivi 8 heures après de l'apparition d'un état de choc sévère avec recrudescence des phénomènes infectieux, de troubles de la conscience, d'intense dyspnée, et d'anurie totale.

Une tentative de traitement par l'hémi-succinate d'hydrocortisone à haute dose (2 grammes), et l'isoprénaline (2 milligrammes) est suivie d'un arrêt cardiaque récupéré par massage cardiaque externe et perfusion de levophed. C'est dans ces conditions, soit après 12 heures d'état de choc, que la malade est transférée dans le service de néphrologie.

Le diagnostic clinique et biologique de coagulation intra-vasculaire d'origine toxi-infectieuse est évident à l'entrée dans le service ; à l'examen il existe :

— un état de choc sévère avec troubles de la conscience ; il s'agit d'un état de choc complexe hypovolémique et cardiogénique à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë « intermédiaire »

— des signes cutanés avec purpura pétéchial de la racine des membres

— des hématomes aux points de piqûre, dont l'un très volumineux au niveau d'un point de ponction de l'artère fémorale, des métrorragies et un melœna

— un syndrome infectieux avec une température à 39 °C

— des perturbations du bilan d'hémostase très évocatrices :

- compte de plaquettes 25 000/mm^3
- fibrinogène 2,90 g ‰ (après perfusion de fibrinogène massive et transfusion abondantes)
- temps de Howell 2' 45'' pour un témoin à 1' 45''
- taux de prothrombine 45 %
- taux de proaccélérine 25 %
- taux du complexe proconvertine - facteur Stuart 45 %
- temps de lyse des euglobulines normal.

EVOLUTION

L'évolution va durer 6 jours ; mais il s'agit d'une survie toute artificielle. En effet :

— le syndrome infectieux va persister jusqu'au décès de la malade malgré l'antibiothérapie à large spectre (gentamycine, chloramphénicol)

— l'état de choc et le défaut de perfusion tissulaire restent majeurs pendant 36 heures malgré le remplissage vasculaire (albumine humaine, sang, dextran de faible poids moléculaire, Ringer-lactate), les tonicardiaques (isoprénaline, cédilanide), la corticothérapie à haute dose (1 200 mg de méthylprednisolone), et l'administration d'hydergine et de phentolamine

— les troubles de la conscience s'aggravent progressivement jusqu'à l'installation d'un coma stade IV

— l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë avec œdème pulmonaire sub-aiguë et bloc alvéolo-capillaire sévère nécessite une assistance respiratoire continue

— le syndrome hémorragique (melœna) persiste durant toute l'évolution avec aggravation progressive des phénomènes de C.I.V. (tableau récapitulatif) sous une héparinothérapie illusoire (120 mg par 24 heures) étant donné l'irréversibilité des lésions anatomiques dès l'entrée de la malade dans le service. Les traitements substitutifs (PPSB, extraits plaquettaires) sous héparine n'améliorent que très transitoirement les phénomènes hémorragiques

— l'anurie reste totale, et l'hypercatabolisme secondaire au syndrome infectieux et aux hémorragies digestives, imposera deux épurations extra-rénales au cours de cette brève hospitalisation.

Le décès de la malade survient le matin du sixième jour de l'hospitalisation, soit huit jours après le curetage utérin précipité, dans un tableau de coma dépassé, d'hémorragies digestives et d'insuffisance cardio-respiratoire.

DONNEES AUTOPSIQUES

+ **du point de vue macroscopique** les signes hémorragiques dominent :

- hématome géant du grand droit, du triangle de Scarpa et de la gaine du psoas du côté gauche secondaire à la ponction intempestive de l'artère fémorale
- hématome de la loge péri-rénale
- hémorragies digestives
- hémorragies utérines et ovarienne
- rein pâle et œdémateux
- cerveau œdémateux.

+ **du point de vue microscopique** il existe une dissémination très importante des thrombi fibrineux au niveau du poumon, des surrénales, de l'utérus et de la peau.

Par ailleurs, il faut noter :

- de très nombreux foyers d'alvéolite hémorragique
- une nécrose hémorragique des surénales
- une nécrose ischémique de l'utérus
- des reins de tubulopathie non spécifique.

CONCLUSION

Choc toxi-infectieux post-abortum avec insuffisance rénale aiguë et syndrome de coagulation intra-vasculaire où l'évolution défavorable a été littéralement « provoquée » par la succession des actes et des traitements intempestifs. Les lésions étaient déjà, semble-t-il, irréversibles à l'entrée de la malade dans le service de néphrologie, après 12 heures d'état de choc.

Plusieurs remarques doivent être encore soulignées :

— **le curetage utérin trop précoce,** en pleine septicémie, a joué le rôle de facteur déclenchant essentiel.

	1	2	3	4	5	6
Héparine mg/24 h.	45	50	120	120	60	60
Compte des plaquettes/mm³	25 000	30 000	20 000	30 000	10 000	2 000
Fibrinogène g ‰	2,90	3,25	3,25		3,35	2,25
Temps de Howell	2'45/1'45	> 15'/1'45	8'/1'45	3'15/1'45	2'45/1'45	2'30/1'45
Temps de céphaline-kaolin		> 3'/45''	105''/43''	47''/41''	40''/40''	35''/44''
Taux de prothrombine	45 %	45 %	45 %	60 %	80 %	35 %
Taux de proaccélérine	25 %	30 %	50 %	70 %	70 %	40 %
Taux de proconvertine facteur Stuart	45 %	60 %	70 %	90 %	100 %	40 %
Temps de thrombine			> 1'/18''	21''/18''	21''/18''	
Temps de reptilase		24''/19''	16''/18''			
Temps de lyse des euglobulines	> 1 h 30					

— **le rôle néfaste des antifibrinolytiques, des perfusions de fibrinogène, et des doses massives de corticoïdes responsables de l'aggravation clinique et biologique.**

— la durée de l'état de choc avant l'hospitalisation et l'importance des traitements aggravants suggèrent que l'évolution défavorable était immédiatement prévisible.

— inversement, cette malade aurait pu être récupérée, même après le curetage utérin précipité, si l'état de choc avait été rapidement rattrapé en l'absence de tout traitement aggravant, et après contrôle du syndrome infectieux.

— la valeur pronostique du taux de proaccélérine initial.

— l'amélioration transitoire du syndrome de C.I.V. sous héparine est probablement davantage en rapport avec la transfusion de sang frais et les traitements substitutifs (PPSB) qu'avec le « ralentissement » des phénomènes de consommation intra-vasculaire des facteurs de l'hémostase.

— l'aggravation de la thrombopénie qui sera majeure avant le décès de la malade (2 000 plaquettes/mm^3) paraît secondaire à plusieurs facteurs :

- consommation périphérique au cours des thromboses intra-vasculaires, et agrégation au niveau des zones de lésions endothéliales d'origine septicémique
- déperdition au cours des phénomènes hémorragiques
- déperdition au cours des épurations extra-rénales.

— si les phénomènes de C.I.V. représentent bien, dans cette observation, le mécanisme intermédiaire à l'origine de la mort du malade, l'analyse critique et rétrospective des faits suggère également que ce « mécanisme intermédiaire » est le plus souvent **exacerbé** par une conduite thérapeutique illogique.

La plupart des observations cliniques de C.I.V. ne sont pas des « histoires naturelles » mais des évolutions précipitées par des traitements néfastes qui rendent compte probablement d'ailleurs de l'importance et de la dissémination des thromboses viscérales dans les observations mal traitées par rapport aux observations non traitées.

Ces drogues sont dangereuses en l'absence d'activation primaire du système fibrinolytique : elles aggravent, en effet, les thromboses tant du point de vue expérimental (Mc Kay (1965) que du point de vue clinique au cours des phénomènes de C.I.V. puisqu'elles bloquent la fibrinolyse réactionnelle (Gralnick) (1971).

Ces malades avaient reçu en association, le plus souvent au tout début du fait d'une erreur de diagnostic, un anti-enzyme et un anti-activateur :

- soit l'acide epsilon amino-caproïque : 6 à 18 grammes (dose totale),
- soit le zymofren : 100 000 à 200 000 unités K.I. (dose totale),
- soit l'Iniprol : 2 à 12 millions d'unités I.P. (dose totale).

OBSERVATION N° 4 : FLA... Danielle, 23 ans

Cette malade est hospitalisée le 2 décembre 1966 pour un état de choc toxi-infectieux sévère, 48 heures après des manœuvres abortives sur une grossesse de 4 mois et demi.

Cet état de choc a débuté six heures auparavant, dans une clinique où cette malade avait d'abord été admise et où elle avait reçu le traitement suivant :

- antibiotiques : pénicilline G en perfusion et oxytétracycline
- plasma concentré
- hydrocortisone intra-veineuse (100 mg)
- drogues vasomotrices.

A l'entrée au bloc chirurgical d'urgence, l'examen clinique est très évocateur :

— état de choc sévère avec troubles de la conscience

— température à 39 °C

— purpura pétéchial de couleur lilas, en aile de papillon au niveau du visage

— nez noir

— purpura des extrémités

— métrorragies abondantes.

L'examen gynécologique qui met en évidence un utérus de bois, permet de porter le diagnostic d'**infarcissement utéro-ovarien** probable.

Le premier bilan d'hémostase confirme le diagnostic de C.I.V. :

- compte de plaquettes 100 000/mm^3
- fibrinogénémie 1,65 g ‰
- taux de prothrombine 60 %
- taux de proaccélérine 40 %
- taux du complexe proconvertine - facteur Stuart 70 %
- allongement du temps de thrombine 20 %
- temps de lyse des euglobulines normal.

Le traitement de l'état de choc comporte l'administration de sang sous pression (7 flacons), de plasma concentré (2 flacons) et des corticoïdes à doses pharmacodynamiques (700 mg intra-veineux).

L'amélioration de l'état de choc permet de réaliser l'intervention chirurgicale qui confirme le diagnostic d'**infarcissement massif** de l'utérus et des annexes. Cette intervention est compliquée d'un arrêt cardiaque hyperkaliémique récupéré par une perfusion de lactate de sodium molaire.

Pendant l'intervention l'existence d'hémorragies diffuses du champ opératoire et le maintien d'une tension artérielle acceptable nécessite l'administration de 14 flacons de sang, de 2 flacons de plasma concentré et de 6 grammes de fibrinogène.

Par ailleurs, la malade reçoit des antifibrinolytiques (inhibiteur de Kunitz : 10 millions et acide epsilon-amino-caproïque : 20 grammes au total en 3 jours) et des corticoïdes intra-veineux (100 mg d'hydrocortisone toutes les heures).

Dans les suites opératoires l'apparition d'un œdème pulmonaire sub-aigu nécessite une assistance respiratoire en pression positive.

La malade est transférée dans le service de néphrologie 28 heures après son entrée à l'hôpital, où elle est mise sous héparine à raison de 150 mg/jour.

Le tableau clinique est catastrophique :

— le syndrome infectieux est toujours aussi important malgré une antibiothérapie à large spectre

— l'état de choc persiste, et persistera jusqu'au décès de la malade, car jamais il ne sera possible d'obtenir le maintien d'une tension artérielle stable sans perfusion et sans drogues

— les signes cutanés sont intenses et diffus, mais prédominent toujours au visage, au niveau des extrémités et au niveau de l'abdomen. A certains endroits il existe des placards d'allure nécrotique

— les signes d'œdème pulmonaire vont nécessiter le maintien de l'assistance respiratoire

— l'anurie est totale avec un catabolisme qui nécessite deux épurations extra-rénales

— il existe des signes hémorragiques diffus : suintement de la plaie opératoire, abdominale et vaginale, et hémorragies digestives

— les désordres de l'hémostase **(tableau récapitulatif)** sont toujours aussi importants.

L'évolution totale dure 4 jours et la malade décède le 6 décembre, à 7 h 30, avec à l'électrocardiogramme un tracé de nécrose myocardique aiguë.

Les données autopsiques macroscopiques sont éloquentes :

- de nombreuses hémorragies pleurales, rétro-péritonéales et de tout le tractus digestif
- des nécroses hémorragiques disséminées du poumon et du tractus digestif, de siège sous muqueux (œsophage, estomac, intestin)
- une nécrose rénale corticale bilatérale
- un œdème cérébral diffus mais sans hémorragie.

Les données microscopiques confirment l'extrême gravité du syndrome de coagulation intra-vasculaire puisqu'il existe des thromboses disséminées dans les reins (nécrose corticale bilatérale), les surrénales (nécrose hémorragique), les poumons (avec de nombreux foyers hémorragiques), et le foie.

Par ailleurs, il existe :

— une stéatose hépatique microvésiculaire

— de nombreux foyers hémorragiques péri-vasculaires dans le cerveau, avec quelques thrombi hyalins

— de nombreux foyers hémorragiques intra-myocardiques dissociant les fibres musculaires.

CONCLUSION

Cette observation de septicémie post-abortum avec syndrome de coagulation intra-vasculaire confirme :

	1	2	3	4	5
Héparine mg/24 h.	150	150	150	150	
Compte des plaquettes/mm³	100 000	85 000	15 000	3 000	
Fibrinogène g ‰	1,65	6,60	5,47	5,15	
Taux de prothrombine	20''/12''	17''/13''	20''/13''		
Taux de proaccélérine	32''/20''	29''/20''	34''/20''		
Taux proconvertine facteur Stuart	25''/18''	32''/18''	29''/18''		
Temps de thrombine	19''/17''	25''/17''	62''/17''		
Temps de reptilase					
Temps de lyse des euglobulines	> 3 h				
Temps de Howell	> 10'/1'30	2'/1'30	6'30/1'30		

— la toute première importance du déchocage initial

— le caractère hautement néfaste :

- des traitements substitutifs par le plasma concentré et le fibrinogène
- de l'administration d'antifibrinolytiques
- et du blocage du système réticulo-endothélial par les corticoïdes

— le caractère illusoire de l'héparinothérapie et de la suppression du foyer chirurgical provocateur de la C.I.V., lorsque de telles interférences iatrogènes et la prolongation de l'état de choc ont facilité la constitution de lésions viscérales irrécupérables

— le parallélisme entre l'importance et la diffusion des signes cutanés et la dissémination des thromboses viscérales.

L'aggravation de la thrombopénie sous héparine, et alors que les autres facteurs restent stables, suggère, une **consommation** des plaquettes au niveau des lésions endothéliales d'origine septicémique ; ou leur **déperdition** par les hémorragies profuses ; ou encore leur **déficit relatif** vis-à-vis d'autres facteurs de l'hémostase en raison des transfusions massives.

Le sauvetage de cette jeune malade aurait été probablement possible si l'état de choc avait été récupéré d'emblée, s'il n'y avait eu aucun traitement aggravant, et si une héparinothérapie précoce avait évité l'extension des thromboses intra-vasculaires. Un tel traitement aurait autorisé l'hystérectomie dans de bonnes conditions et l'arrêt des phénomènes de coagulation intra-vasculaire.

Les corticoïdes sont rigoureusement contre-indiqués en présence d'une C.I.V., car ils bloquent le système réticulo-endothélial.

Parmi les malades décédés, 11 avaient reçu des corticoïdes à haute dose — la plupart du temps sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone (600 à 3 g par 24 heures) — pour faciliter le traitement de l'état de choc.

Ces drogues dangereuses sont souvent associées, et au total, il faut souligner que 5 de ces malades avaient reçu simultanément une association d'anti-fibrinolytiques et de corticoïdes.

— Drogues vaso-motrices

Un seul malade de cette série a reçu du métaraminol.

• *Héparinothérapie*

Neuf des malades décédés ont bénéficié d'un traitement par l'héparine. Malheureusement, dans 6 observations, cette héparinothérapie a été :

— soit *trop tardive et illusoire*, étant donné l'importance et la dissémination des thromboses comme le suggérait l'autopsie pratiquée très peu de temps après le début du traitement par l'héparine,

— soit *insuffisante* et n'empêchant pas la consommation progressive des facteurs de l'hémostase.

Les deux observations de nécrose corticale bilatérale avec survie prolongée confirment également le rôle néfaste des anti-fibrinolytiques et des corticoïdes (1 observation) et l'importance de la correction rapide de l'état de choc associé à un traitement par l'héparine précoce et bien conduit (1 observation).

+ ANALYSE DES EVOLUTIONS FAVORABLES

Elles ont été notées dans 50 % des cas.

A. — SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE

Nous avons obtenu une seule rémission complète (12,5 % des cas) dans ce groupe de 8 malades.

Il s'agissait d'une observation de S.H.U. « secondaire » chez une jeune femme de 27 ans suivie depuis 2 ans pour une néphropathie glomérulaire pariéto-prolifération.

Le traitement par l'héparine (6 mg/kg) — commencé précocement dix jours après le début clinique — a été prolongé pendant 57 jours.

Plusieurs arguments suggèrent l'indiscutable efficacité de l'héparine dans cette observation :

— la reprise franche de la diurèse 48 heures après le début de l'héparine, qui permet l'arrêt des épurations extra-rénales,

— l'amélioration rapide de la fonction rénale et du syndrome hypertensif,

— la disparition parallèle des perturbations de l'hémostase,

— la correction simultanée de l'anémie.

La ponction biopsie de contrôle réalisée à la fin du traitement a montré l'absence de toute lésion de micro-angiopathie thrombotique, et la persistance des lésions glomérulaires de type pariéto-prolifératif. Le recul est, à l'heure actuelle, de 14 mois : le traitement par l'héparine ayant été relayé par du dipyridamole (300 mg/24 h).

Dans cette observation il est vraisemblable que l'héparinothérapie précoce a enrayé les phénomènes de C.I.V. et interrompu le cercle vicieux de Brain (1969) : en limitant les phénomènes thrombotiques artériolo-capillaires et en favorisant la fibrinolyse locale, l'héparine a peut-être permis d'attendre sans réaction inflammatoire mutilante, l'arrêt du processus micro-angiopathique.

B. — LES AUTRES C.I.V.

Elles représentent un total de 24 observations qui totalisent 26 épisodes d'insuffisance rénale aiguë avec coagulation intravasculaire : deux malades ayant présenté 4 accidents hémolytiques « primitifs » compliqués d'une insuffisance rénale aiguë et d'une C.I.V.

Comme on peut le voir sur le tableau XII, il y a autant d'évolution favorable « spontanée », c'est-à-dire *sans traitement* par l'héparine, que d'évolution favorable « provoquée », c'est-à-dire *avec traitement par l'héparine.*

ANALYSE DES EVOLUTIONS FAVORABLES (S.H.U. exclue)		
Etiologie	« Spontanée »	« Provoquée »
Septicémie post-abortum (15)		
• Perfringens (8)	4	4
• Gram négatif (7)	5	2
Septicémie « autre » (1)	1	
Accidents hémolytiques (4)	2	4
Circonstances obstétricales (3)		3
Cancer prostatique (1)	1	
Total : 24 observations	13	13

TABLEAU XII

— EVOLUTION FAVORABLE « SPONTANEE »

Ce groupe de malades est très homogène et parfaitement distinct du groupe des malades ayant présenté une évolution défavorable :

— La durée de l'état de choc avant et pendant l'hospitalisation n'a pas dépassé 6 heures en moyenne avec des extrêmes de 2 à 12 heures,

— La correction de l'acidose métabolique a été facile et rapide,

— Le syndrome infectieux a été jugulé en quelques heures.

— Les traitements aggravants ont été limités : 4 observations seulement ont reçu des doses modérées d'hémi-succinate d'hydrocortisone qui n'ont pas excédé 400 mg ; aucune observation n'a comporté l'administration d'anti-fibrinolytique.

OBSERVATION N° 5 : LOP... Angéla, 38 ans

M^me^ LOP... est hospitalisée dans le service de néphrologie pour une septicémie post-abortum, non hémolytique et compliquée d'une insuffisance rénale aiguë. Les manœuvres abortives réitérées sont étalées sur les 15 derniers jours.

L'examen, à l'entrée dans le service, retrouve :

— un syndrome toxi-infectieux avec température à 39 °C, frissons, sub-ictère et état de choc mixte hypovolémique et vasoplégique avec troubles de la conscience très importants (coma stade II)

— une insuffisance rénale aiguë anurique organique

— un syndrome hémorragique modéré, caractérisé essentiellement par des métrorragies et des hémorragies digestives hautes très transitoires

— des perturbations de l'hémostase, évocatrices d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire :

- compte de plaquettes : 30 000/mm^3
- temps de Howell : 2' 15" pour un témoin à 1' 45
- temps de céphaline-kaolin : 64" pour un témoin à 50"
- taux de prothrombine : 55 %
- taux de proaccélérine : 65 %
- taux de proconvertine - facteur Stuart : 90 %
- temps de thrombine : 23" pour un témoin à 19"
- facteur VIII : 1' 23" pour un témoin à 1' 27".

EVOLUTION

Le traitement va comporter essentiellement un **déchocage rapide** par des transfusions massives (11 flacons de sang au total) et un traitement antibiotique par la céphaloridine (2 g/24 heures).

Les troubles de la conscience disparaissent, les paramètres hémodynamiques se stabilisent au bout de 24 heures, et le syndrome infectieux semble contrôlé. Par contre, la malade reste anurique.

L'existence d'un gros utérus avec pertes hémorragiques et purulentes motive un curetage utérin précoce, qui ramène des débris placentaires et un des agents abortifs (morceau de bois).

Le curetage est suivi d'une hyperthermie à 42 °C, qui nécessite une « déconnection » et une « hibernation » temporaire de la malade, et d'un état de choc modéré très rapidement contrôlé.

Dès lors, l'évolution va être favorable et les désordres de l'hémostase s'améliorent très rapidement, sans adjonction d'héparine : le bilan d'hémostase au quatrième jour est normal avec un temps de céphaline-

kaolin raccourci (39" pour un témoin à 46"). Par contre, l'allongement du temps de thrombine persiste et même augmente (28" pour un témoin à 18").

Les diurétiques facilitent une reprise de diurèse progressive dès le cinquième jour, mais ils n'empêchent pas de réaliser deux épurations extra-rénales, car il s'agit d'une diurèse uniquement hydrosodée. La fonction rénale redevient normale, progressivement, au 20e jour de l'hospitalisation.

CONCLUSION

Insuffisance rénale post-abortum non hémolytique associée à des perturbations de l'hémostase évocatrices d'un syndrome de C.I.V. Cette observation permet de faire quelques remarques :

— le déchocage rapide et l'antibiothérapie évitent l'aggravation des perturbations de l'hémostase

— le curetage utérin, trop précoce, a « failli » être le prétexte à une décompensation hémodynamique et à une exacerbation du syndrome toxi-infectieux

— les syndromes de C.I.V. toxi-infectieux évoluent de manière favorable et sans nécessiter l'administration d'héparine, lorsque le traitement contrôle rapidement l'état de choc et le foyer infectieux

— l'insuffisance rénale aiguë associée à une C.I.V. est le plus souvent secondaire à une néphropathie tubulo-interstitielle

— la durée de la tubulopathie est restée « traditionnelle » malgré le traitement diurétique, et son évolution s'est faite sans aucune séquelle fonctionnelle.

OBSERVATION N° 6 : DUT... Michèle, 26 ans

Mme DUT... Michèle est hospitalisée dans le service de néphrologie pour une septicémie à perfringens post-abortum associant un état de choc toxi-infectieux, une hémolyse sévère et une oligoanurie.

Le syndrome septicémique apparaît quelques jours après des manœuvres abortives endo-utérines.

A l'entrée dans le service Mme DUT... présente :

+ un syndrome toxi-infectieux associant une hyperthermie à 38,8 °C, avec troubles de la conscience et un état de choc modéré

+ un syndrome hémolytique avec une déglobulisation massive (hématocrite à 22 %)

+ une oligo-anurie avec un catabolisme protidique intense

+ un syndrome de coagulation intra-vasculaire associant des hématomes à la racine des membres, des métrorragies abondantes et des perturbations biologiques :

— compte de plaquettes à 50 000/mm³

— fibrinogène à 4,50 g ‰

— temps de Quick à 50 %

— temps de céphaline-kaolin à 70" pour un témoin à 51"

— taux de prothrombine à 25 %

— taux de proaccélérine à 35 %

— taux du complexe proconvertine-facteur Stuart à 30 %

— temps de thrombine à 24" pour un témoin à 18"

— temps de reptilase à 40" pour un témoin à 21"

— temps de lyse des euglobulines normal.

EVOLUTION

= Le traitement associe dans un premier temps :

— un déchocage rapide par du sang et de l'albumine humaine

— une exsanguino-transfusion de 8 400 ml avec du sang non hépariné qui remonte l'hématocrite à 38 %

— une antibiothérapie : pénicilline G (10 millions) relayée par de l'ampicilline (2 g/24 heures).

L'exsanguino-transfusion transforme l'état de la malade : l'état de choc est corrigé et l'état de conscience redevient normal.

= Dans un deuxième temps, le traitement comporte un curetage réalisé sur place étant donné la réapparition des signes de choc. Ce curetage, malgré sa précocité, se passe dans de bonnes conditions, et n'entraîne aucune aggravation du syndrome infectieux qui persiste malgré l'antibiothérapie pendant 3 jours.

• Le syndrome de C.I.V. évolue dès lors et immédiatement de façon favorable sans administration d'héparine ; le deuxième bilan d'hémostase réalisé 8 heures après le bilan initial montre en effet :

— une nette amélioration du temps de Howell (2' 15 pour un témoin à 1' 45), du temps de Quick (70 %), du temps de céphaline-kaolin (50" pour un témoin à 42")

— une stabilisation du fibrinogène (4,45 g ‰)

— une amélioration du complexe prothrombinique : prothrombine (70 %), proaccélérine (45 %), et complexe proconvertine - facteur Stuart (45 %).

Par contre :

— les plaquettes restent diminuées à 25 000/mm^3 (exsanguino-transfusion avec du sang conservé) et ne remontent que sur les bilans d'hémostase suivants

— les temps de thrombine (40" pour un témoin à 20") et de reptilase (30" pour un témoin à 18") restent allongés, traduisant indirectement la présence de P.D.F. circulants.

Le bilan d'hémostase est entièrement normalisé le 4e jour :

— fibrinogène à 5,50 g ‰

— temps de Quick à 90 %

— temps de céphaline-kaolin à 51" pour un témoin à 44"

— taux de prothrombine à 100 %

— taux de proaccélérine à 100 %

— taux du complexe proconvertine - facteur Stuart à 100 %

— temps de thrombine à 30" pour un témoin à 18 %

en dehors de la thrombopénie qui va persister 5 jours, mais qui peut

en dehors de la thrombopénie qui va persister 5 jours, mais qui peut-

être s'explique dans ce cas particulier par la répétition des épurations extra-rénales (trois en cinq jours) nécessitées par l'intensité du catabolisme.

• L'insuffisance rénale aiguë anurique va persister 12 jours, et nécessiter 6 reins artificiels, ce qui démontre bien l'intensité du catabolisme (gain de 1,30 g d'azotémie par jour).

La reprise de la diurèse est de bonne qualité, et la fonction rénale est acceptable au bout de 3 semaines (créatininémie à 22 mg ‰). Cette évolution a été probablement retardée par une salpingite au 14e jour.

La malade a été revue 6 mois après : la fonction rénale était strictement normale.

CONCLUSION

Coagulation intra-vasculaire et insuffisance rénale aiguë anurique de courte durée, au cours d'une septicémie post-abortum à perfringens. L'évolution de la coagulation intra-vasculaire et de l'insuffisance rénale aiguë a été **spontanément** favorable, après une exsanguino-transfusion et le curetage utérin réalisé sous antibiotiques.

OBSERVATION N° 7 : ROY... Bernard, 41 ans

Il s'agit d'une observation très singulière d'hémolyse à répétition, très voisine de la maladie de Marchiafava-Micheli, et compliquée d'une insuffisance rénale aiguë.

Cette observation est intéressante pour deux raisons :

— les deux premiers épisodes d'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique hémolytique ont évolué favorablement après 7 et 10 jours d'anurie sans administration d'héparine

— le troisième épisode d'insuffisance rénale aiguë hémolytique a été traité par l'héparine.

Ce traitement, tardif par rapport aux premières manifestations d'hémolyse intra-vasculaire (24 heures), n'a pas modifié l'histoire naturelle de la tubulopathie anurique qui a duré 5 jours, malgré une correction rapide des phénomènes de C.I.V. (tableau récapitulatif).

Jours	1	2	3	4	10
Héparine mg/24 h.	240	240	240	300	460
Compte des plaquettes/mm³	20 000	25 000	50 000	110 000	680 000
Fibrinogène g ‰	4,50	3,45	3,45	3,00	4,60
Temps de Howell	3'/1'45	4'/1'45	2'15/1'45	2'30/1'45	2'45/1'45
Temps de céphaline-kaolin	41''/43''	45''/43''	42''/42''	46''/42''	48''/41''
Temps de thrombine	42''/19''	32''/19''	25''/19''	18''/18''	31''/19''
Temps de reptilase	26''/19''	22''/19''	22''/18''		
Temps de lyse des euglobulines	Supérieur à 1 h 30				

OBSERVATION N° 7 bis : ROD... Charlotte, 67 ans

Il s'agit d'une observation tout à fait superposable à la précédente, où la malade a présenté 7 épisodes d'hémolyse compliquée d'insuffisance rénale aiguë et de phénomènes de coagulation intra-vasculaire.

- les 4 premiers épisodes ont évolué favorablement, sans administration d'héparine ; la tubulopathie durant en moyenne une dizaine de jours.

- le 5e épisode n'a pas été modifié par un traitement, retardé, par l'héparine qui a pourtant rapidement corrigé les perturbations biologiques des phénomènes de C.I.V.

- les 2 derniers épisodes ont été par contre profondément modifiés par l'injection très précoce et couplée d'héparine intra-veineuse et d'hémi succinate d'hydrocortisone, immédiatement après les premières manifestations d'hémolyse intra-vasculaire.

L'héparine, dans ces conditions, a réalisé un véritable traitement prophylactique des phénomènes de C.I.V., tandis que la corticothérapie paraît avoir stoppé les phénomènes d'hémolyse. Ces deux épisodes n'ont été suivis que d'une oligurie transitoire de 36 heures.

Ces 2 observations soulignent :

— l'opposition entre les C.I.V. avec ou sans lésions endothéliales :

- les C.I.V. sans lésions endothéliales associées (hémolyse toxique, médicamenteuse ou par incompatibilité) sont de bon pronostic
- les C.I.V. avec lésions endothéliales associées d'origine septicémique par exemple, ont une allure évolutive tout à fait différente.

— le rôle prophylactique de l'héparine administrée immédiatement dans les circonstances mêmes où les phénomènes de C.I.V. sont une « complication » attendue ou un « mécanisme intermédiaire » reconnu.

Ce groupe de malades est très « provocatif », car il démontre parfaitement que le traitement rapide et efficace du choc, de l'acidose et du syndrome infectieux, en l'absence de toutes interférences « iatrogènes », suffit à arrêter les phénomènes de coagulation intravasculaire sans qu'il soit besoin de recourir à l'héparine.

— EVOLUTION FAVORABLE « PROVOQUEE »

Dans 4 observations il est impossible d'apprécier l'efficacité du traitement héparinique, car elles sont tout à fait superposables à celles du groupe précédent.

Dans 4 autres observations il semble que l'héparine ajoutée à doses correctes au traitement, a peut-être limité les effets néfastes des anti-fibrinolytiques et des corticoïdes à doses pharmaco-dynamiques, malencontreusement associés.

Par contre, dans les 5 dernières observations, deux arguments plaident en faveur de l'action élective de l'héparine :

— la correction très rapide des désordres de l'hémostase et l'amélioration parallèle de la fonction rénale ;

— l'absence de séquelles fonctionnelles rénales malgré la durée prolongée de l'état de choc initial (supérieur à 12 heures) et les caractéristiques étiologiques de la C.I.V. (3 circonstances obstétricales et 1 observation de septicémie post-abortum à germe gram négatif).

OBSERVATION N° 8 : MOL... Monique, 25 ans

M^me^ MOL..., suivie depuis 2 ans par un autre groupe, pour un syndrome néphrotique secondaire à une **néphropathie glomérulaire pariéto-proliférative,** est hospitalisée en urgence le 27 mai 1971 dans le service de **néphrologie de Toulouse** pour une insuffisance rénale aiguë, oligo-anurique **(tableau).** Cette insuffisance rénale aiguë d'apparition brutale, a été précédée à court terme, d'un syndrome infectieux pseudo grippal, accompagné d'une angine.

Le tableau clinique et biologique à l'entrée permet de mettre en évidence 4 syndromes :

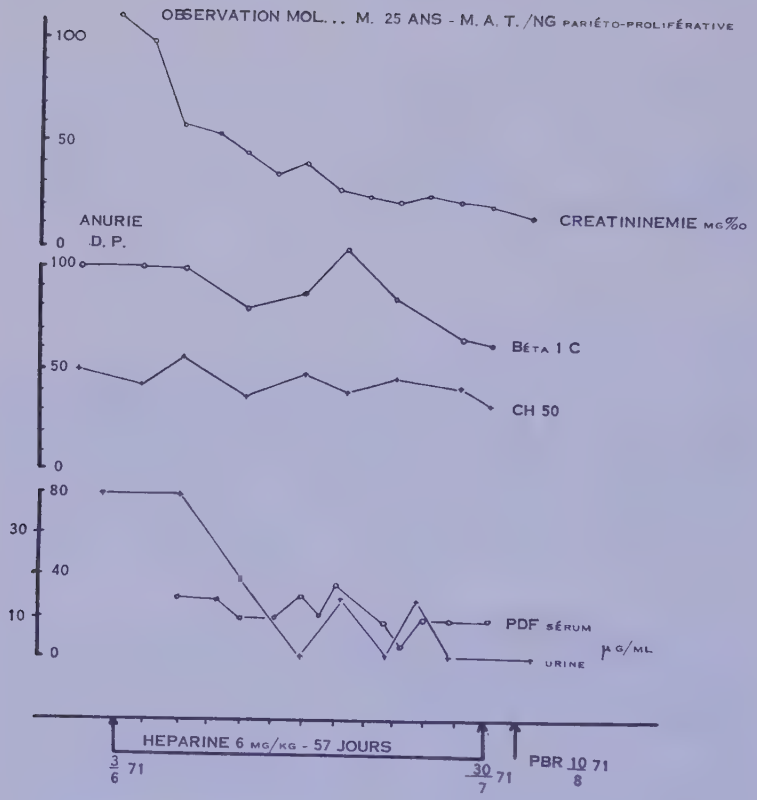
+ **une insuffisance rénale aiguë** préoccupante avec une oligurie extrême de 100 à 200 ml par 24 heures — l'urée sanguine est à 1,25 g par l et la créatininémie à 60 mg par l. Cette insuffisance rénale va d'ailleurs progressivement s'aggraver : l'urée sanguine va atteindre 2,50 g par l et la créatininémie 126 mg par l.

+ **une anémie hémolytique** ayant les caractères de l'anémie micro-angiopathique avec :

- déglobulisation intense : 1 900 000 globules rouges/mm^3
- réticulocytose
- érythroblastose à 50 %
- déformation des hématies.

+ **un syndrome de C.I.V.**

- thrombopénie : 42 000 plaquettes/mm^3
- fibrinogène « anormalement » normal à 4 g/l dans le cadre de ce syndrome infectieux


OBSERVATION MOL... M. 25 ANS - M. A. T. /NG PARIÉTO-PROLIFÉRATIVE
100
50
ANURIE
0 D. P.
CREATININEMIE MG‰
100
50
0
BÉTA 1 C
CH 50
80
30
40
10
0
PDF SÉRUM
URINE
µG/ML
HEPARINE 6 MG/KG - 57 JOURS
3/6 71
30/7 71
PBR 10/8 71

- allongement du temps de thrombine : 29" pour un témoin à 19"
- allongement du temps de reptilase : 32" pour un témoin à 18"
- produits de dégradation de la fibrine : 40 microgrammes/ml dans le sérum — et en grande quantité dans les urines
- temps de lyse des euglobulines normal
- par contre, les taux de prothrombine (100 %), de proaccélérine (85 %), du complexe proconvertine - facteur Stuart (100 %) sont normaux
- le temps de céphaline-kaolin raccourci — 36" pour un témoin à 47" — témoigne de l'existence d'une hypercoagulabilité, comme d'ailleurs le thromboélastogramme où l'indice de potentiel thrombodynamique est à 21.

+ **un syndrome hypertensif** sévère avec une tension artérielle à 200-110 mm Hg et un fond d'œil de stade III, alors même que cette malade n'a jamais été hypertendue auparavant.

L'examen clinique met, par ailleurs, en évidence une insuffisance cardiaque globale avec une hépatomégalie douloureuse.

Enfin, l'examen retrouve tous les éléments d'un syndrome néphrotique avec, en particulier, une hypoprotidémie à 39 g ‰, avec des albumines à 20 g ‰, des alpha-2-globulines à 13 % et des gammaglobulines à 10 %. L'activité complémentaire du sérum est normale (complément total et facteur C_3).

En résumé, M^me^ MOL... présente tous les éléments d'un **syndrome hémolytique et urémique.** Dans son cas particulier, la chronologie post-infectieuse très nette et la survenue de ce syndrome sur une néphropathie pariéto-prolifératives permet de suggérer le diagnostic de S.H.U. « secondaire ».

Après 8 jours d'observation pour éliminer toute possibilité de rémission spontanée et pour s'assurer de l'inefficacité des diurétiques (furosémide 960 mg/24 heures) — alors même que l'oligurie se transforme en anurie totale et impose la mise en place d'une dyalise péritonéale pendant 48 heures — M^me^ MOL... est mise en traitement par l'héparine intra-veineuse à la dose de 6 mg par kilo et par 24 heures. Cette dose est atteinte progressivement en raison du syndrome hypertensif.

Le résultat de l'héparinothérapie est « spectaculaire » :

+ la reprise de la diurèse survient entre le deuxième et le troisième jour, pour atteindre 1 000 ml/24 heures au sixième jour du traitement, ce qui évite toute séance supplémentaire d'épuration extra-rénale.

+ l'anémie et les perturbations de l'hémostase se corrigent progressivement. Cependant, l'allongement du temps de reptilase persiste plusieurs jours comme l'élimination des P.D.F. dans les urines.

Le traitement par l'héparine est poursuivi pendant 57 jours.

En fin de traitement tous les éléments du S.H.U. ont disparu, mais la fonction rénale n'est pas entièrement revenue à son niveau antérieur (créatininémie à 22 mg ‰).

La ponction biopsie de contrôle confirme le diagnostic de néphropathie glomérulaire pariéto-prolifératives, mais il n'y a aucun phénomène thrombotique des artérioles pré-glomérulaires.

Le recul clinique qui atteint 12 mois permet d'insister sur la valeur de l'héparinothérapie précoce dans le traitement des S.H.U. présumés secondaires.

A l'heure actuelle et sous un traitement de relais par le dipyramidole et les hypotenseurs, la fonction rénale de Mme MOL... est pratiquement normale avec une créatininémie à 15 mg ‰. Par contre le syndrome néphrotique « impur » (hématurie microscopique), toujours présent, traduit la permanence des lésions glomérulaires initiales.

CONCLUSION

Syndrome de C.I.V. avec I.R.A. dont le point de départ est probablement un important hématome périnéal. La rapidité du déchocage et du traitement par l'héparine rendent compte de l'évolution favorable et de l'I.R.A. et du syndrome de C.I.V., malgré un traitement par les corticoïdes (1,200 g/24 heures pendant 48 heures) qui aurait dû être aggravant en l'absence d'héparine.

Trois faits importants nous paraissent devoir être soulignés :

— l'intensité des lésions cutanées sans lésion rénale parallèle

— l'évolution autonome des lésions cutanées les plus importantes malgré l'héparine, ce qui est logique, puisque l'héparine n'agit pas sur des thromboses constituées

— l'aggravation de la thrombopénie sous héparine.

OBSERVATION N° 9 : LIM... Isabelle, 35 ans

Mme LIM... Isabelle est hospitalisée dans le service de néphrologie pour un état de choc survenu au décours d'un accouchement compliqué d'atonie utérine et d'une déchirure périnéale importante — au terme d'une troisième grossesse d'évolution tout à fait normale. Cet état de choc s'est installé progressivement 36 heures après l'accouchement.

A l'entrée dans le service — 48 heures après l'accouchement — Mme LIM... présente le tryptique suivant :

+ **un état de choc cardiogénique,** avec signe d'incompétence à prédominance droite

+ **une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle** avec « vérouillage » du sodium urinaire

+ **un syndrome de coagulation intra-vasculaire** associant :

- du point de vue clinique :
  - — une cyanose des extrémités
  - — un purpura pétéchial et bulleux au niveau des doigts et de l'ombilic.
- du point de vue biologique :
  - — plaquettes à 45 000/mm³
  - — fibrinogène : 1,70 g ‰
  - — temps de Quick à 40 %
  - — temps de céphaline-kaolin : 55"/43"

— taux de prothrombine à 45 %
— taux de proaccélérine à 30 %
— complexe proconvertine - facteur Stuart : 25 %
— temps de thrombine : 21"/17"
— temps de reptilase : 21"/17"
— temps de lyse des euglobulines normal

EVOLUTION

+ Le traitement symptomatique de l'état de choc — isoprénaline — permet une stabilisation des chiffres tensionnels (110-60 mm Hg) avec amélioration rapide des signes d'incompétence myocardique et récupération des signes d'insuffisance circulatoire périphérique.

+ L'insuffisance rénale aiguë se corrige parallèlement, sans diurétique, ni épuration extra-rénale, avec une reprise de diurèse d'emblée efficace.

+ Le traitement de la C.I.V. comporte l'administration d'une dose journalière moyenne de 100 mg d'héparine intra-veineuse pendant 6 jours. L'efficacité de ce traitement se manifeste par :

— l'amélioration de la microcirculation au niveau des extrémités et la disparition progressive des éléments purpuriques péri-ombilicaux (par contre le purpura bulleux digital et les plaques purpuriques aux points de pression continuent d'évoluer pour leur propre compte ; ce qui démontre bien que le réanimateur ne peut récupérer que les lésions initiales en train de se constituer et non les thromboses déjà constituées.

— l'augmentation progressive du fibrinogène sans jamais dépasser la valeur de 5 g ‰.

— la normalisation dès le troisième jour, du temps de Quick et des taux de prothrombine, proaccélérine et du complexe proconvertine - facteur Stuart.

Par contre :

— la thrombopénie s'aggrave sous héparine, alors même que les autres facteurs de la coagulation se stabilisent ou augmentent. Cette aggravation est progressive — la thrombopénie est maximale au 5e jour — elle est significative, passant de 45 000 à 15 000 plaquettes/mm^3. Elle est suivie d'un rebond plaquettaire à 500 000/mm^3 5 jours après.

Cette thrombopénie est probablement secondaire à l'héparine : il est, en effet, difficile d'admettre, dans ce cas particulier, la formation continue de thrombus plaquettaire, puisque à priori, il n'y a pas d'exposition du matériel sous-endothélial.

— le temps de reptilase — après une tendance vers des valeurs normales dès le 2e jour du traitement — s'allonge progressivement pour atteindre une valeur maximale le 7e jour et enfin se normaliser définitivement le 15e jour.

Le temps de reptilase objective la mise en circulation de P.D.F. provenant de la lyse physiologique des thromboses déjà constituées.

A la fin de son hospitalisation, Mme LIM... ne présente aucune séquelle fonctionnelle rénale, et la biopsie rénale de contrôle pratiquée 14 jours après le début clinique, permet d'affirmer l'intégrité morphologique du parenchyme rénal.

OBSERVATION N° 10 : LAN... Eliette, 31 ans

Mme LAN... Eliette, primipare, est hospitalisée en urgence dans le service de néphrologie pour une éclampsie du post-partum immédiat, qui associe un état de mal convulsif, une hypertension artérielle, une hématurie macroscopique et une protéinurie abondante à 2 g ‰.

Ce syndrome éclamptique a débuté 3 heures après une césarienne, indiquée pour une dystocie mécanique, au terme d'une grossesse qui avait été jusque-là tout à fait normale, l'intervention s'étant déroulée sans incident.

A l'entrée dans le service — 24 heures après le début clinique — Mme LAN... présente un état grave caractérisé par :

= un état de mal convulsif avec coma stade II

= une hypertension artérielle sévère à 230-170 mm Hg, avec sub-œdème pulmonaire et des hémorragies bilatérales au niveau du fond d'œil

= une oligo-anurie avec hématurie et protéinurie.

Le bilan biologique met en évidence un syndrome de coagulation intra-vasculaire :

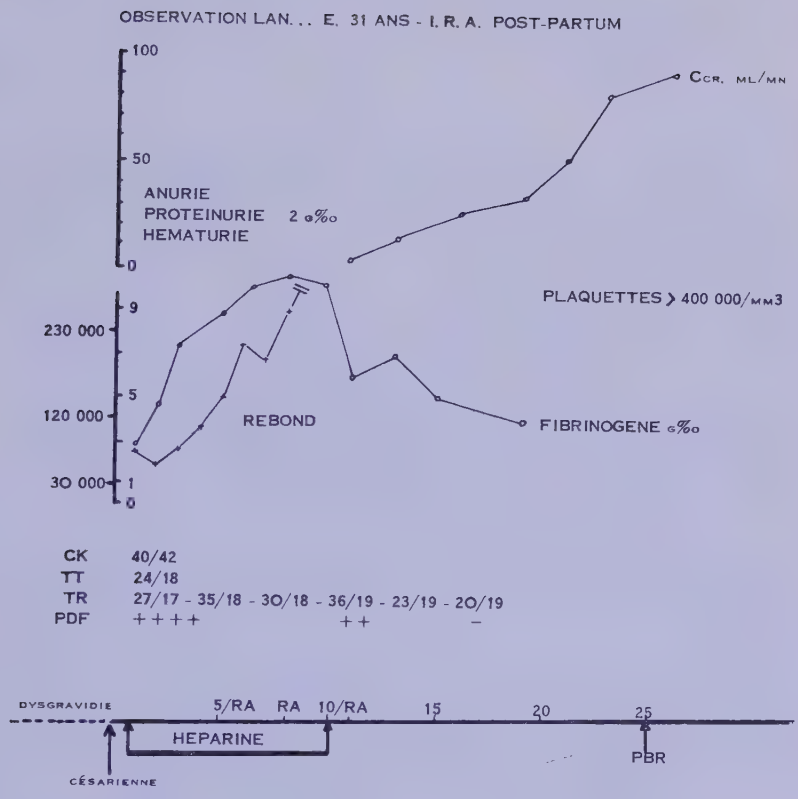
— plaquettes à 70 000/mm³
— fibrinogène à 2,80 g ‰
— temps de Quick à 45 %
— temps de céphaline-kaolin à 40" pour un témoin à 42"
— taux de prothrombine à 65 %
— taux de proaccélérine à 45 %
— taux du complexe proconvertine - facteur Stuart à 75 %
— temps de thrombine à 24" pour un témoin à 18"
— temps de reptilase à 27" pour un témoin à 17"
— temps de lyse des euglobulines normal
— P.D.F. dans les urines
— schizocytose +++.

EVOLUTION **(tableau)**

1) Le traitement symptomatique de l'état de mal convulsif (chloré-thiazol) et du syndrome hypertensif entraîne une stabilisation des chiffres tensionnels (variant entre 150-90 et 135-70 mm de Hg) et la disparition des crises convulsives.

2) Par contre, malgré l'administration de forte dose de furosémide (48 ampoules par jour pendant 4 jours), l'oligo-anurie persiste et va nécessiter 3 épurations extra-rénales, avant la reprise de la diurèse, qui a lieu le dixième jour.

3) Le traitement du syndrome de coagulation intra-vasculaire comporte l'administration d'une dose totale de 620 mg d'héparine intra-veineuse, dont 180 mg dans les 48 premières heures, puis 120 mg les jours suivants.


OBSERVATION LAN... E. 31 ANS - I. R. A. POST-PARTUM
100
50
0
ANURIE
PROTEINURIE 2 g‰
HEMATURIE
Ccr. ml/mn
PLAQUETTES > 400 000/mm3
230 000
120 000
30 000
9
5
1
0
REBOND
FIBRINOGENE g‰
CK 40/42
TT 24/18
TR 27/17 - 35/18 - 30/18 - 36/19 - 23/19 - 20/19
PDF ++++ ++ −
DYSGRAVIDIE
5/RA
RA
10/RA
15
20
25
HEPARINE
PBR
CÉSARIENNE

Ce traitement entraîne :

— une augmentation régulière du compte des plaquettes avec un rebond d'hyperplaquettose au quinzième jour du traitement

— une augmentation rapide du fibrinogène avec un rebond d'hyperfibrinogénémie supérieure à 10 g ‰ le neuvième jour

— la normalisation du temps de Quick, du taux de prothrombine, du taux de proaccélérine et du complexe proconvertine - facteur Stuart, dès le troisième jour du traitement

— par contre, le temps de reptilase reste allongé pendant 15 jours.

La reprise de la diurèse n'est pas liée du point de vue chronologique, d'une manière évidente, à la correction du syndrome de C.I.V. et au traitement par l'héparine.

Revue deux mois après, cette malade ne présente aucune séquelle fonctionnelle rénale.

CONCLUSION

Eclampsie du post-partum immédiat, avec syndrome de C.I.V. et insuffisance rénale aiguë anurique, où le traitement par l'héparine entraîne une correction efficace et rapide des désordres de l'hémostase sans reprise parallèle de la diurèse.

Dans ce tableau biologique de coagulation intra-vasculaire, par ailleurs tout à fait caractéristique, le fibrinogène était « anormalement normal » chez cette jeune accouchée, et le temps de céphaline-kaolin raccourci témoignait d'une nette hypercoagulabilité.

La biopsie rénale de contrôle, réalisée 25 jours après la césarienne, est parfaitement compatible avec le diagnostic de néphropathie gravidique pure, puisqu'elle met encore en évidence une turgescence des cellules endo-capillaires, des dépôts peu abondants sous-endothéliaux Mallory positif et des artérioles pré-glomérulaires normales.

Il est impossible d'affirmer si l'héparine :

— a évité la constitution d'une microangiopathie thrombotique

— a raccourci l'évolution de cette insuffisance rénale aiguë du post-partum.

L'héparine, dans cette observation, a-t-elle constitué un traitement prophylactique des phénomènes de thrombose artériolocapillaire intra-rénale ?

OBSERVATION N° 11 : SEG... Joséphine, 22 ans

M^lle SEG... Joséphine est hospitalisée dans le service, pour une septicémie à perfringens, 48 heures après des manœuvres abortives.

A l'entrée, le tableau clinique associe :

— un syndrome hémolytique franc avec une anémie à 2 800 000/mm^3

— un syndrome infectieux avec une température à 39 °C et une leucocytose à 35 000/mm^3 (avec polynucléose à 90 %)

— des métrorragies abondantes

— une insuffisance rénale aiguë de type intermédiaire

— des troubles de l'hémostase évocateurs d'un syndrome de C.I.V. :
- thrombopénie à 95 000/mm³
- fibrinogène 2,40 g ‰
- temps de Quick 60 %
- temps de céphaline-kaolin 43" pour un témoin à 42"
- taux de prothrombine 45 %
- taux de proaccélérine 70 %
- taux de proconvertine - facteur Stuart 55 %
- temps de thrombine 30" pour un témoin à 18"
- temps de reptilase 29" pour un témoin à 20"
- temps de lyse des euglobulines normal.

L'existence d'une cyanose du nez et des extrémité, sans aucun état de choc, complète le tableau clinique.

EVOLUTION

Le traitement comporte dans l'immédiat :

— une exsanguino-transfusion sous couvert d'héparine : 15 mg toutes les 3 heures. Cette exsanguino-transfusion remonte la numération globulaire à 3 500 000/mm³

— l'administration d'antibiotiques en perfusion (céphaloridine et gentamycine).

Au bout de 24 heures l'état général est transformé, et le syndrome infectieux paraît contrôlé.

Les troubles de l'hémostase sont en voie d'amélioration :
- compte des plaquettes 50 000/mm³
- fibrinogène 2,50 g ‰
- temps de Quick 85 %
- temps de céphaline-kaolin 40" pour un témoin à 43"
- taux de prothrombine 60 %
- taux de proaccélérine 70 %
- taux du complexe proconvertine - facteur Stuart 70 %
- temps de lyse des euglobulines normal.

Devant la persistance des métrorragies et d'un écoulement fétide et nauséabond, devant la stabilité hémodynamique, le curetage utérin est réalisé sans aucune complication.

La diurèse reprend le 3e jour, sans apport de diurétique et sans nécessité d'épuration extra-rénale.

Les désordres de l'hémostase vont disparaître progressivement, mais la thrombopénie atteint 20 000 plaquettes/mm³ le troisième jour pour remonter progressivement par la suite et se normaliser le sixième jour, ce qui autorise l'arrêt de l'héparine.

CONCLUSION

Septicémie post-abortum à perfringens avec insuffisance rénale aiguë « intermédiaire » et syndrome de C.I.V. d'évolution favorable. A l'origine de cette évolution favorable il faut probablement faire intervenir plusieurs facteurs :
- la rapidité de l'hospitalisation après les manœuvres abortives (48 heures)
- l'absence d'état de choc

- la rapidité du contrôle du syndrome infectieux
- l'exsanguino-transfusion sous couvert d'héparine
- le curetage utérin non précipité, alors que le syndrome infectieux est contrôlé et que l'équilibre hémodynamique de la malade est normal.

OBSERVATION N° 12 : PEC... Hélène, 28 ans

Mme PEC... Hélène est hospitalisée dans le service de néphrologie pour une septicémie post-abortum non hémolytique, 3 jours après des manœuvres abortives, et 3 heures après un curetage utérin compliqué d'un état de choc dramatique, et réalisé en plein syndrome infectieux.

A l'entrée dans le service Mme PEC... présente :

— un état de choc toxi-infectieux d'allure sévère associant une hyperthermie à 40 °C et un collapsus cardio-vasculaire grave essentiellement vasoplégique et cardiogénique à pression veineuse centrale élevée.

— une oligurie de type « intermédiaire »

— un syndrome de coagulation intra-vasculaire clinique (purpura péri-ombilical) et biologique :

- compte de plaquettes 45 000/mm³
- fibrinogène 1,65 g ‰
- temps de Quick 55 %
- temps de céphaline-kaolin 65" pour un témoin à 42"
- taux de prothrombine 55 %
- taux de proaccélérine 40 %
- complexe proconvertine - facteur Stuart 40 %
- temps de thrombine 37" pour un témoin à 18"
- temps de reptilase 36" pour un témoin à 22"
- temps de lyse des euglobulines normal.

EVOLUTION

Le traitement associe :

— le déchocage réalisé très rapidement par de l'isoprénaline en perfusion (14 mg en 48 heures) ; ce déchocage comporte également l'administration de 2,5 g d'hydrocortisone et de 1 500 mg de méthyl-prednisolone

— la céphalotine intra-veineuse (2 grammes) pour contrôler le syndrome infectieux

— l'héparine intra-veineuse à la dose de 15 mg toutes les 2 heures

— les diurétiques à haute dose (furosémide : 480 mg/24 heures).

L'amélioration est très rapide : le syndrome infectieux est jugulé en 24 heures ; l'état de choc est immédiatement contrôlé ; la diurèse reprend progressivement pour atteindre 2 500 ml le troisième jour.

L'évolution des troubles de l'hémostase est rapidement favorable, comme le suggère le tableau qui résume les bilans d'hémostase successifs.

Nombre de jours	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Héparine mg	180	180	180	180	60	60	120	180	160	240	240	360	360	360	360	360	360	360
Compte de plaquettes $\times 10^3$ /mm^3	45	22		23	30	55	95		290	340	375	375	370	395	390	420		280
Fibrinogène g ‰	1,65	2,15		3,40	3,80	4,00	5,25	5,00	9	> 8	6,5	> 8	8,20	5,40		4,00		3,75
Temps de Howell (témoin 1' 45")	3'	5'15		2'	1'45	1'30	2'15	2'15	1,30	3'15	1'45	2'15	1'45	2'15	2'15	2'30		2'15
Temps de céphaline-kaolin en "	65 42	78 41		47 43	42 42	40 42	41 42	48 42	38 42	41 42	42 42	40 42	47 43	43 43	43 43	42 42		42 43
Prothrombine %	55	70		90	100	80	100	90	90	95	100	100	90	100		70		
Proaccélérine %	40	50		100	100	90	100	95	100	70	100	100	100	100		100		
Proconvertine /facteur Stuart %	40	35		100	100	100	100	100	90	80	80	100	85	100		80		
Temps de thrombine en "	37 18			25 18	32 18	23 19	28 18	36 21	22 19		28 19	24 19	24 19	30 18				32 19
Temps de reptilase en "	36 22	24 19		25 18	25 19	22 18	21 18	21 20	25 20	28 19	25 18	28 18	23 19	24 19		28 18		
Temps de lyse des euglobulines	Toujours > à 1 h 30 (normal)																	

Mais deux remarques doivent être soulignées :

- la thrombopénie s'aggrave sous héparine et reste très nette jusqu'au quatrième jour ; elle remonte progressivement par la suite avec un rebond d'hyperplaquettose à 42 000/mm^3 le 16^e jour.

- les autres facteurs de l'hémostase se corrigent immédiatement sous héparine ; leur taux se normalise dès le 4^e jour. A noter un rebond d'hyperfibrinogénémie qui persiste du 9^e au 14^e jour. Mais l'allongement du temps de reptilase persiste jusqu'au 18^e jour.

CONCLUSION

Septicémie post-abortum, non hémolytique, avec oligurie intermédiaire et syndrome de coagulation intra-vasculaire qui a « failli mal tourner » à cause d'un curetage trop précoce.

La rapidité du déchocage et la sensibilité du syndrome septicémique aux antibiotiques explique l'évolution favorable, probablement autant que l'héparine intra-veineuse. Par contre, l'héparine a peut-être pu éviter l'aggravation du syndrome de C.I.V. par les corticoïdes.

L'étude évolutive critique de ces observations suggère que l'attitude pratique devant une C.I.V. doit faire appel à quelques principes simples :

— **Correction rapide de l'état de choc et de l'acidose**

— **Traitement intensif d'un syndrome septicémique**

— **Eviter la prescription de drogues dangereuses**

— **Retarder le curetage utérin dans une septicémie post-abortum.**

Au cours d'une C.I.V. déclarée, l'héparinothérapie doit être un traitement de deuxième intention dont l'indication doit être soigneusement discutée. L'héparine, dans ces conditions, peut être un adjuvant thérapeutique utile en l'absence de cause locale de saignement ou en l'absence de foyer d'entretien de la C.I.V., comme un infarctus utéro-annexiel par exemple : elle accélère la disparition des perturbation de l'hémostase ; elle facilite la reprise de la diurèse et permet peut être la prévention d'une nécrose corticale bilatérale.

6 · Evolution biologique sous héparine

Cette évolution a été étudiée chez les 17 malades qui ont bénéficié d'un traitement correct par l'héparine.

• *L'héparine neutralise l'hyperthrombinémie endogène* qui caractérise tous les phénomènes de C.I.V. : elle entraîne régulièrement une remontée du taux du fibrinogène, du taux de la prothrombine, de la proaccélérine et du complexe proconvertine -facteur Stuart, quelle que soit l'évolution ultérieure du syndrome de C.I.V. Si le malade guérit, la normalisation progressive des taux des facteurs de la coagulation est totale entre le 5e et le 6e jour du traitement. Il est fréquent de constater dans ces conditions un rebond d'hyperfibrinogénémie durable à partir du dixième jour.

• *La thrombopénie* peut évoluer de deux manières différentes :

— ou le compte des plaquettes se stabilise et remonte parallèlement aux autres facteurs de l'hémostase (6 observations)

— ou le compte des plaquettes diminue :

• Cette aggravation de la thrombopénie sous héparine — alors même que les autres facteurs de la coagulation sont stabilisés ou augmentent — traduit généralement la persistance

des phénomènes de C.I.V. (5 observations), plus exactement la persistance de la formation de thrombi plaquettaires sur les surfaces sous endothéliales dénudées, en particulier au décours des chocs toxi-infectieux.

• Mais dans 6 observations l'aggravation de la thrombopénie a été, semble-t-il, directement secondaire à l'administration d'héparine. Cette aggravation très singulière est significative, rapidement progressive, maximale entre le 3e et le 5e jour, isolée et durable. En aucun cas elle n'est liée à la persistance du syndrome infectieux ou à la répétition des épurations extra-rénales.

Cette aggravation possible de la thrombopénie sous héparine au cours du traitement d'une C.I.V. a déjà été rapportée par Natelson en 1969. Elle doit être connue, car elle n'a aucune signification pronostique, et ne justifie pas une modification du traitement.

Nous ignorons si cette aggravation de la thrombopénie par l'héparine au cours du traitement d'une C.I.V. peut être rapprochée de l'effet thrompéniant de l'héparine chez l'homme normal (Fidlar) (1948), (Gollub) (1968), d'ailleurs controversé (Davey) (1968).

Lorsque la thrombopénie se corrige, elle est généralement suivie d'un rebond plaquettaire entre le 10e et le 15e jour associé à un yndrome d'hypercoagulabilité.

• *Le meilleur test pour apprécier la persistance des phénomènes de C.I.V.* sous héparine reste, en définitive, la surveillance du temps de reptilase et le dosage des P.D.F. dans le sérum.

7 - Etude des corrélations

Ces tentatives de corrélation seront envisagées d'un triple point de vue, sans tenir compte du syndrome hémolytique et urémique.

A. — LES CORRELATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

La corrélation entre le degré et la rapidité de consommation des facteurs de l'hémostase, l'intensité des manifestations cliniques et la gravité du syndrome hémodynamique et métabolique de la maladie causale semble indiscutable.

Mais plusieurs remarques doivent être soulignées :

• L'intensité de la thrombopénie caractérise les C.I.V. des syndromes septicémiques (35 000 plaquettes/mm^3), des accidents hémolytiques (45 000 plaquettes/mm^3) et des circonstances obstétricales (45 000/mm^3).

• L'intensité de la thrombopénie va de pair avec l'importance et la diffusion du syndrome hémorragique au cours des chocs toxi-infectieux (15 000 plaquettes/mm^3 en moyenne lorsque les manifestations hémorragiques sont très importantes), et au cours des accidents hémolytiques (25 000 plaquettes/mm^3).

• Le pronostic d'une C.I.V. paraît d'autant plus mauvais que le taux de proaccélérine (inférieur à 50 %) et le taux du complexe proconvertine - facteur Stuart (inférieur à 40 %) sont plus effondrés sur le bilan d'hémostase initial. En fait, le pronostic d'une C.I.V. reste avant tout lié à la gravité de l'agression déclenchante, à la sévérité de l'état de choc, au degré de l'acidose métabolique associée, et aux erreurs thérapeutiques comme les travaux de HARDAWAY (1966), DEYKIN (1970) et BRÉAUD (1971) l'ont déjà souligné.

B. — LES CORRELATIONS ANATOMIQUES ET BIOLOGIQUES

Les données autopsiques de notre série ne semblent pas confirmer que la diminution du taux de certains facteurs de l'hémostase soit liée à l'altération du parenchyme hépatique. Mais il ne faut pas confondre altération anatomique et déficit fonctionnel. Il est probable que le défaut de perfusion hépatique au cours d'un état de choc sévère conditionne la vitesse de développement d'une C.I.V. (diminution de la clearance du S.R.E. hépatique) et rend compte d'une diminution des capacités de synthèse de l'hépatocyte (sidération cellulaire ?).

Par contre, la corrélation entre l'importance et la dissémination des thromboses et des hémorragies viscérales et l'intensité de la thrombopénie est beaucoup plus évidente.

C. — LES CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Le tableau XIII, qui résume les données anatomiques des 6 observations de septicémie post-abortum qui ont évolué défavorablement (6/21), permet de faire la synthèse de toutes les remarques précédentes : ce tableau souligne, en effet, l'importance de la corrélation entre syndrome septicémique, degré de la thrombopénie, importance et dissémination des thromboses et des hémorragies, rôle néfaste de certaines drogues, sévérité de l'état de choc (intensité, durée) et persistance d'un facteur d'entretien de la C.I.V. (infarctus utéro-annexiel dans 4 observations).

CORRELATIONS
• Dissémination des thromboses - des hémorragies • Intensité de la thrombopénie • Syndrome septicémique
• Degré de consommation • Rapidité d'évolution • Intensité des manifestations cliniques • Gravité du syndrome hémodynamique/métabolique de la maladie causale
• Pronostic : Gravité de l'agression déclenchante Sévérité de l'état de choc Degré de l'acidose Interférence iatrogène
• C.I.V. = Mécanisme intermédiaire de l'agression ne modifie pas le pronostic d'une I.R.A. Autres facteurs associés simultanés • Rein = Cible non privilégiée

Tableau XIII

Il faut remarquer combien l'abondance des thrombi fibrineux semble dépendre du traitement de la C.I.V., c'est-à-dire des drogues reçues par le malade qui sont capables de bloquer la fibrinolyse réactionnelle et l'activité du système réticulo-endothélial.

Enfin, il faut rappeler que tous les cas de nécrose corticale bilatérale (4) ou focale (1) ont été observés au cours de la grossesse, qu'il 'sagisse d'un accident obstétrical (2 observations) ou de la complication d'un avortement septique (3 observations) : la grossesse est un facteur prédisposant aux phénomènes de C.I.V.

Discussion

A · Définition de la coagulation intra-vasculaire

Parmi les nombreuses définitions de la C.I.V. qui ont été proposées (Tableau XIV), nous retiendrons celle de NALBANDIAN qui a l'avantage d'être simple et pratique.

La coagulation intra-vasculaire réalise *in vivo,* une CONVERSION INTRA-VASCULAIRE du plasma en sérum avec production de micro-caillots de fibrine. Elle entraîne :

• La disparition ou la diminution d'un certain nombre de facteurs plasmatiques de la coagulation qui sont « consommés », et qui ne se retrouvent pas *in vitro* dans le sérum (ou à des concentrations très abaissées) : fibrinogène, prothrombine, accélérine, facteurs VIII et IX, facteur X.

• La diminution du nombre des plaquettes.

• L'apparition de substances anormales, les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (P.D.F.) et les complexes solubles et coagulables de monomères de fibrine (C.S.M.F.).

TERMINOLOGIE

TOUR DE BABEL (Colman, Rodriguez, Erdmann)

• *Syndrome de défibrination* (S.D.)

Fibrination et défibrination. Schneider (1957)
Défibrination. Soulier (1952)
Syndrome de défibrination. Merskey (1967)
Hypofibrinogénémies
— Terminologie impropre : un seul facteur est impliqué
— Etiologies multiples : physiopathologie et traitement différents
1 fibrinolyse primitive
2 hypofibrinogénémie constitutionnelle ou acquise
3 coagulation intra-vasculaire

• *Coagulopathie de consommation* (C.C.)

Lasch (1961)
Rodriguez-Erdmann (1965)

Entité clinique et biologique où la consommation de certains facteurs de la coagulation entraîne simultanément des phénomènes de coagulation intra-vasculaire (thromboses) et des hémorragies.

• *Coagulation intra-vasculaire disséminée* (C.I.V.D.)

Schneider (1951)
Mc Kay (1965)
Hardaway (1966)
Streiff (1968)
— Définition morphologique : thrombi fibrineux et nécroses hémorragiques disséminées
— Equivalent d'une réaction de Shwartzman généralisée

• *Coagulation intravasculaire et fibrinolyse* (C.I.V.F.)

Owen (1969)

Syndrome dans lequel les processus de coagulation sont activés diffusément et non de manière localisée à l'endroit d'une lésion vasculaire (hémostase). Ce syndrome entraîne l'apparition de dépôts de fibrine dans les capillaires (micro-caillots de fibrine), une diminution des facteurs de coagulation (consommation) et une activation des phénomènes de fibrinolyse. Ce syndrome peut être cliniquement muet (C.I.V.F. non extériorisée ou extériorisée) (coagulopathie de consommation).

Tableau XIV

Cette conversion intra-vasculaire du plasma en sérum est secondaire à la présence de thrombine dans la circulation systémique qui résulte :

— soit d'une activation du système intrinsèque de la coagulation (coagulation lente sous la dépendance des facteurs plaquettaires) ;

— soit d'une activation du système extrinsèque (coagulation rapide déclenchée par les thromboplastines tissulaires).

Les causes en sont très nombreuses et variées (Tableau XV).

Plusieurs remarques doivent être soulignées.

1) *Les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine* sont secondaires à la dégradation des molécules de fibrinogène et des micro-caillots de fibrine par la fibrinolyse physiologique et équilibrée, à point de départ endothélial, réactionnelle à tout processus de coagulation.

Les complexes solubles de monomères de fibrine sont de deux types :

— Les complexes solubles et coagulables par la thrombine où les monomères de fibrine sont complexés avec les molécules de fibrinogène.

— Les complexes solubles et incoagulables par la thrombine où les monomères de fibrine sont complexés avec les produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine. Le test de gélification à l'éthanol qui détecte la présence des complexes solubles et coagulables est donc positif au cours des phénomènes de C.I.V.

2) *L'activation primaire du système fibrinolytique* qui entraîne également la disparition (ou la consommation) du fibrinogène circulant, ne peut être confondue avec le syndrome de coagulation intra-vasculaire.

En effet, il s'agit d'une circonstance exceptionnelle où le fibrinogène est *directement dégradé*, indépendamment de la thrombino-formation. Autrement dit dans ce syndrome :

ETIOLOGIES ET FACTEURS DECLENCHANTS

I - C.I.V. aiguë

- Pro-coagulant : stroma globulaire
  - Transfusion incompatible
  - Malaria
  - Marchiafava-Michelli
  - Circulation extra-corporelle
- Pro-coagulant : thromboplastine tissulaire
  - Embolie amniotique
  - Hématome rétro-placentaire
  - Brûlures
  - Eclampsie
- Pro-coagulant multifactoriel : dommage endothélial
  - Endotoxine bactérienne
  - Venin de serpent
  - Pancréatite aiguë (trypsine)
  - Acidose
  - Coup de chaleur
  - Viroses et rickettsioses
- Pro-coagulant : stase vasculaire - dommage endothélial
  - Etat de choc
  - Catécholamine
  - Allergie

II - C.I.V. chroniques (Straub) (1971)

- Tumeurs
  - Carcinomes prostate
    estomac
    pancréas
    vésicule
    ovaires...
  - Leucémie aiguë à promyélocytes
  - Hémangiome (syndrome de Kasabach-Merrit)
- Circonstances obstétricales : rétention de fœtus mort
- Anévrysme de l'aorte
- Hémolyse chronique
- Cardiopathie congénitale cyanogène
- Micro-angiopathies
  - Purpura thrombotique thrombocytopénique
  - Syndromes hémolytiques et urémiques
  - Hypertension artérielle maligne
  - Rejet d'homogreffe rénale

Tableau XV

• Il n'y a pas de production de micro-caillots de fibrine ni d'apparition de complexes solubles et coagulables de monomères de fibrine : le test de gélification à l'éthanol reste donc négatif ;

• La prothrombine est normale ;

• Le compte des plaquettes n'est pas abaissé ;

• Le temps de lyse des euglobulines est très accéléré ;

• La concentration de produits de dégradation du fibrinogène dans le sérum est très élevé.

3) *L'aspect dynamique du syndrome de C.I.V.* Les phénomènes de C.I.V. ne sont pas uniquement « balancés » par la fibrinolyse physiologique ; l'interprétation du syndrome biologique doit tenir compte de la *réponse de l'individu, de la rapidité de la consommation et de son extension* (Owen).

Autrement dit, il existe trois possibilités diagnostiques très différentes qui doivent être bien connues.

• *C.I.V. « sur-compensée »*

La synthèse des facteurs de la coagulation et la mise en circulation de plaquettes sont plus importantes que leur consommation. Cette possibilité est surtout l'apanage des *C.I.V. chroniques et localisées ;* elle s'accompagne d'une très nette hypercoagulabilité avec augmentation de la concentration des facteurs de la coagulation (VIII) et des intermédiaires activés (IXa, Xa, XIa, XIIa). Le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de substances circulantes anormales (P.D.F. - C.S.M.F.), et de facteurs intermédiaires activés.

• *C.I.V. compensée*

La synthèse des facteurs de la coagulation et la mise en circulation des plaquettes équilibrent leur consommation. Cette possibilité est très fréquente ; elle se rencontre au début de toutes les C.I.V. aiguës et généralisées. Elle s'accompagne d'une

hypercoagulabilité. Le diagnostic repose également sur la mise en évidence de substances circulantes anormales et de facteurs intermédiaires activés.

• *C.I.V. décompensée*

La consommation des facteurs de la coagulation, plus importante que leur production, entraîne leur diminution ou leur disparition. C'est l'apanage des C.I.V. aiguës et généralisées.

Cet aspect dynamique de la C.I.V. :

— facilite l'interprétation du taux de fibrinogène, des facteurs plasmatiques consommables, et du compte des plaquettes observés, selon qu'il s'agit d'une C.I.V. aiguë ou chronique, généralisée ou localisée ;

— permet de comprendre que dans les circonstances où le diagnostic est difficile la répétition des bilans d'hémostase et l'évolutivité des troubles biologiques constituent un argument souvent décisif.

B - Physiopathologie de la C.I.V.

Toute agression, c'est-à-dire tout dommage tissulaire, susceptible de déclencher une C.I.V., entraîne simultanément une fibrinolyse réactionnelle qui dégrade les micro-caillots de fibrine. Les micro-thrombi de fibrine circulants, les substances résiduelles de la fibrinolyse et de la coagulation (P.D.F. et C.S.M.F.), et les facteurs intermédiaires activés sont continuellement phagocytés par le système réticulo-endothélial (S.R.E.) et n'aggravent pas les troubles de la coagulation : les phénomènes de C.I.V. sont auto-limités. Cette séquence physiopathologique (Tableau XVI) permet de comprendre qu'il existe du point de vue anatomo-clinique deux types de C.I.V. :

• *Les C.I.V. « non extériorisées » ou « cliniquement muettes ».*

Ce sont les plus fréquentes : elles sont purement biologiques, c'est-à-dire sans expression clinique et morphologique.

• *Les C.I.V. « extériorisées »*, beaucoup plus rares, qui se traduisent par l'apparition de thrombi fibrineux localisés ou disséminés artériolo-capillaires, le plus souvent, des nécroses

tissulaires et un syndrome hémorragique cutanéo-muqueux. Seules les C.I.V. extériorisées méritent le nom de coagulopathie de consommation :

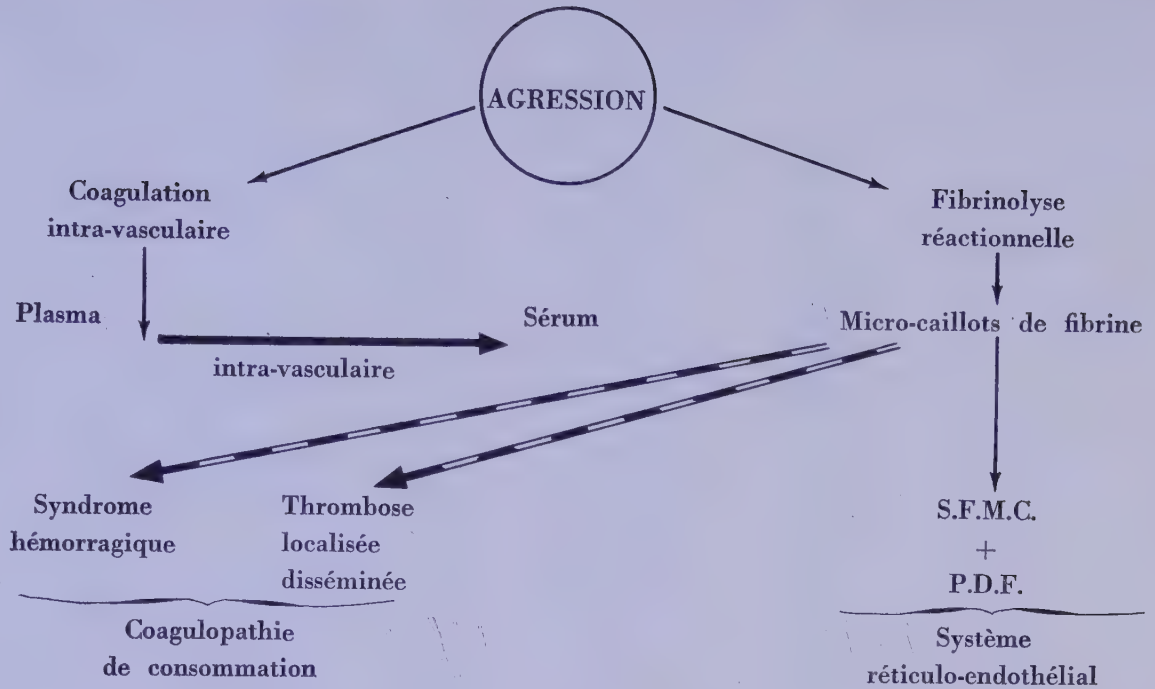
L'extériorisation d'une C.I.V. dépend de trois facteurs :

- Les capacités d'épuration du système réticulo-endothélial
- Le régime de perfusion tissulaire
- Les possibilités de la fibrinolyse réactionnelle.

Si le système réticulo-endothélial est saturé ou bloqué par les corticoïdes, si le défaut de perfusion tissulaire est tel que la clearance du S.R.E. soit nulle, et qu'en particulier le foie ne soit plus capable de neutraliser les facteurs de coagulation activés, ou si la fibrinolyse réactionnelle est déprimée par des drogues anti-fibrinolytiques, l'extériorisation de la C.I.V. sera très rapide, et entraînera l'apparition d'un syndrome anatomo-clinique grave, le plus souvent irréversible.

Autrement dit, les phénomènes de C.I.V. normalement autolimités et infra-cliniques, peuvent devenir préoccupants en cas d'interférences iatrogènes ou en cas d'état de choc sévère et prolongé avec acidose.

Il convient de rappeler que les substances vaso-motrices alpha-stimulantes sont très dangereuses (augmentation du facteur VIII, activation du facteur XII, agrégation plaquettaire, ischémie tissulaire), de même que les Dextrans, quel que soit leur poids moléculaire, et dont Lasch (1971) vient de souligner leurs propriétés fibrinoplastiques.



Activation systémique : hypercoagulabilité
Expression systémique : consommation des facteurs
Expression morphologique : thrombi fibrineux

TABLEAU XVI

C - Insuffisance rénale aiguë et coagulation intra-vasculaire

De très nombreux travaux ont démontré que les thromboses fibrineuses étaient particulièrement fréquentes au niveau du rein au cours des phénomènes de C.I.V. expérimentale : c'est le protocole habituel pour réaliser une nécrose corticale bilatérale.

Mais la pathologie humaine courante ne reproduit pas heureusement toutes les conditions expérimentales nécessaires pour entraîner des thromboses massives et disséminées des artérioles intra-rénales.

La discussion doit tenir compte de quatre remarques :

— Les phénomènes de C.I.V. sont très fréquemment associés à une insuffisance rénale aiguë.

— La nécrose corticale bilatérale est une complication rare.

— Les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës constituent le substratum anatomique essentiel de l'insuffisance rénale aiguë associée à une C.I.V.

— Les thrombi fibrineux sont rarement retrouvés (36 % des cas) au niveau des glomérules et des artérioles pré-glomérulaires.

Il est probable que les phénomènes de C.I.V., comme le suggèrent les travaux de CLARKSON (1970), ne constituent qu'un facteur aggravant supplémentaire de l'ischémie corticale vasomotrice, mécanisme de base de l'anurie des néphropathies tubulo-interstitielles aiguës. Le cathétérisme des veines rénales et le dosage des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine dans le sang veineux rénal confirme, d'ailleurs, l'importance des phénomènes de coagulation intra-rénale dans le mécanisme physiopathologique de toute insuffisance rénale aiguë « ischémique ».

• Ce facteur aggravant est le plus souvent très modeste, puisque la C.I.V. est dans la majorités des cas un phénomène infra-clinique, auto-limité et relativement bref.

• Par contre, si le facteur déclenchant de la C.I.V. ne peut être contrôlé, si l'état de choc persiste, si des drogues aggravent les perturbations de l'hémostase et multiplient les thromboses, alors toutes les conditions sont réunies pour la C.I.V., soit le mécanisme intermédiaire essentiel à l'origine d'une nécrose corticale bilatérale : mais dans ces conditions, la N.C.B. reflète avant tout la gravité de l'agression initiale ou sanctionne des erreurs thérapeutiques.

Le tableau XVII résume la place qu'occupe la C.I.V. parmi les mécanismes physiopathologiques d'une I.R.A. :

— soit simple facteur physiopathologique additionnel fréquent qui ne « personnalise » pas l'insuffisance rénale aiguë,

— soit facteur physiopathologique essentiel à l'origine d'une nécrose corticale bilatérale.

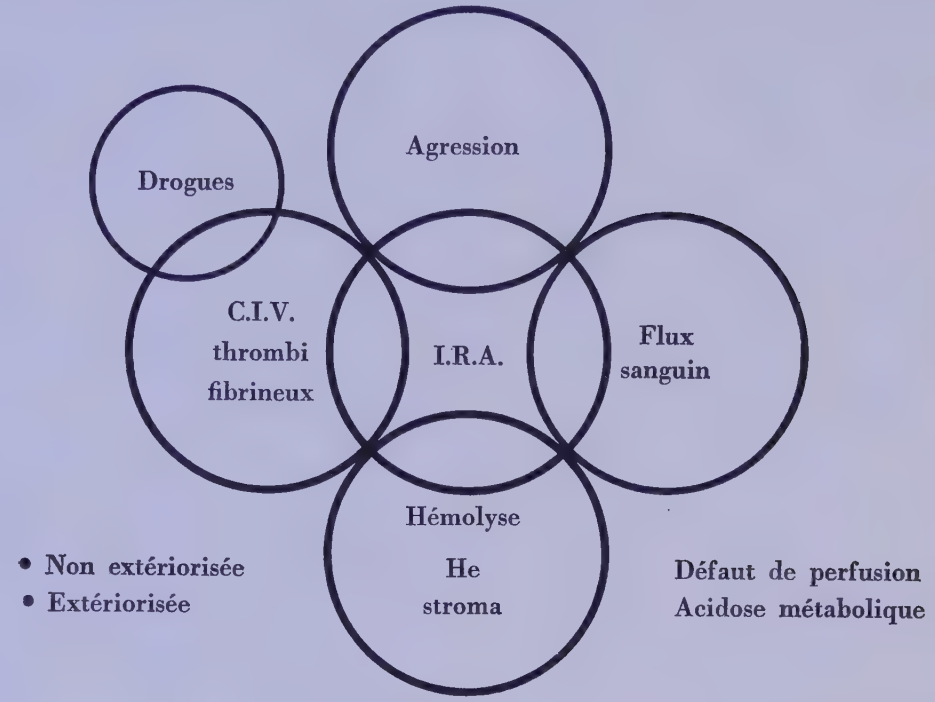


TABLEAU XVII

D - Principes du traitement (S.H.U. exclu)

Le traitement d'une C.I.V. est difficile à schématiser :

Chaque malade est un cas particulier dont il faut reconsidérer le programme thérapeutique d'heure en heure.

a) Principes de base non discutables

• *Le déchocage rapide du malade,* élément essentiel du traitement : il faut améliorer la perfusion tissulaire et corriger l'acidose métabolique. Le remplissage vasculaire ne peut se concevoir que sous la surveillance de la pression veineuse centrale — et parfois de la pression dans l'artère pulmonaire.

• *Le traitement de l'agression provocative,* qui doit être simultané, comme par exemple le traitement d'une septicémie par les antibiotiques.

• *L'exsanguino-transfusion* au cours des hémolyses intenses (hématocrite inférieur à 27 %), des septicémies post-abortum ou d'autre type. Son intérêt a été souligné à plusieurs reprises (Samama) (1969), (Legrain) (1970), (Vergoz) (1971).

L'exsanguino-transfusion de sang frais si possible, sous couvert d'héparine ou non, a plusieurs avantages :

— Elle élimine en partie le stroma globulaire des globules rouges hémolysés : c'est un procoagulant puissant qui aggrave les phénomènes de C.I.V. par activation du système extrinsèque de la coagulation.

— Elle épure le sang circulant d'un certain nombre de facteurs de la coagulation activés et des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine.

— Elle apporte des facteurs de la coagulation, fibrinogène en particulier, des plaquettes (sang frais) et des inhibiteurs naturels de la coagulation (Vergoz) (1971).

— Elle permet de déchoquer rapidement le malade sans risque de surcharge, et diminue ou fait disparaître le syndrome hémorragique.

b) Principes a discuter

• *Le curetage utérin* doit être retardé pour ne pas aggraver ou faire réapparaître le syndrome septicémique, décompenser l'équilibre hémodynamique du malade et intensifier les perturbations de l'hémostase. Mais inversement il faut parfois le réaliser très précocement dans certaines observations dramatiques où l'importance des lésions utérines explique l'inefficacité de tous les traitements.

• *L'hystérectomie* est formellement indiquée lorsqu'il existe un infarctus utéro-annexiel. Le tableau clinique est le plus souvent peu expressif : il s'agit avant tout d'une C.I.V. rebelle entretenue par les lésions utéro-annexielles.

L'indication de l'hystérectomie, toujours très difficile à prendre chez ces malades dont l'état est « catastrophique », peut être facilitée par une *coelioscopie préalable* qui se fera sous couvert d'héparine, comme l'intervention.

• *Le traitement symptomatique « stabilisant »* de la C.I.V. par l'héparine est un adjuvant utile mais, comme nous l'avons vu, non obligatoire.

La dose d'héparine sera ajustée en fonction de l'état du malade, après avoir éliminé toute cause locale de saignement, et en fonction de la variation des facteurs consommables sur les bilans d'hémostase répétés toutes les 4, 6 ou 8 heures (essentiellement le fibrinogène, la prothrombine et la pro-accélérine, puisque l'évolution de la thrombopénie peut être variable).

• *Les traitements substitutifs* (concentrés plaquettaires, fibrinogène, plasma sec, P.P.S.B.) doivent être réservés aux syndromes hémorragiques les plus graves mettant en jeu le pronostic vital. Ils seront administrés sous couvert d'héparine.

c) Drogues a proscrire

Les anti-fibrinolytiques, les drogues alpha-stimulantes et les corticoïdes sont formellement contre-indiqués, de même que les perfusions de Dextran, quel que soit leur poids moléculaire.

d) Traitement prophylactique

Il est possible de réaliser une prophylaxie efficace des microthromboses intra-vasculaires dans certaines situations aiguës comme les états de choc toxi-infectieux, les accidents transfusionnels et l'embolie amniotique. Mais cette prophylaxie ne peut se concevoir que si l'on voit le malade à la phase initiale de l'accident. Ce traitement prophylactique doit comprendre certainement l'injection intraveineuse d'héparine, mais également l'injection de drogues autres aggrégats plaquettaires.

Conclusion

L'existence d'une coagulation intra-vasculaire est une éventualité fréquente au cours d'une insuffisance rénale aiguë. Le plus souvent cette association ne modifie ni le pronostic, ni le traitement de l'insuffisance rénale aiguë. Par contre, dans certaines circonstances précises, les phénomènes de C.I.V. constituent le mécanisme intermédiaire à l'origine d'une nécrose corticale bilatérale. Cette éventualité, pour rare qu'elle soit, doit orienter les travaux actuels vers la recherche d'un traitement prophylactique simple et efficace des phénomènes de C.I.V.

Vu, le Président de thèse,
J.-M. SUC

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, 5 juillet 1972

Le Président de l'Université,
L. LARENG

Bibliographie

ATTAR (S.), HANASHIRO (P.), MANSENBERG (A.), Mc LAUGHLIN (J.), FIRMINGER (H.) and COWLEY (A.). — Intravascular coagulation — reality or myth ? *Surgery,* 1970, 68, 27-33.

BONNEU (B.). — Les formes graves de coagulopathies de consommation (étude biologique et confrontation anatomobiologique. Thèse Toulouse, 1971.

BOYD (J.F.). — Disseminated fibrin — thromboembolism among Stillbirths and neonatal deaths. *J. Path. Bact.,* 1965, 90, 53-63.

BRAIN (M.C.), BAKER (L.R.I.), Mc BRIDE (J.A.), RUTENBERG (M.L.) and DACIER (J.V.). — Treatment of patients with microangiopathic hemolytic anaemia with heparin. *Brit. J. Haemat.,* 1968, 15, 603-621.

BREAUD (Ph.) et FAVRE (H.). — Importance clinique de la coagulopathie intravasculaire disséminée et de ses répercussions rénales. *Schweiz. Med. Wschr.,* 1971, 101, 1855-1862 et 1898-1906.

CLARKSON (A.R.), SAGE (R.E.) and LAWRENCE (J.R.). — Consumption coagulopathy and acute renal failure due to gram-negative septicemia after abortion. Complete recovery with heparin therapy. *Ann. Intern. Med.* 1969, 70, 1191-1199.

CLARKSON (A.R.), MacDONALD (M.K.), FUSTER (V.), CASH (J.D.) and ROBSON (J.S.). — Glomerular coagulation in acute ischaemic renal failure. *Quart. J. Med.,* 1970, 39, 585-599.

COLMAN (W.R.) and RODRIGUEZ-ERDMANN (F.). — Terminology of intravascular coagulation. Editorial. *New England J. Med.,* 1970, 282, 99.

DAVEY (M.G.) and LANDER (H.). — Effect of injected heparin on platelet levels in man. *J. Clin. Path.,* 1968, 21, 55-59.

DEYKIN (D.). — Clinical challenge of disseminated intravascular coagulation. *New England J. Med.,* 1970, 283, 636.

DUCOS (J.) et BIERME (R.). — Diagnostic et traitement des syndromes hémorragiques par défibrination du sang circulant. *Toulouse Médical*, 1957, 58, 641-661.

FIDLAR (E.) and JAQUES (L.B.). — The effect of commercial heparin on the platelet count. *J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33, 1410-1423.

GLUEK (H.I.), NALBANDIAN (R.M.). — Cité in Consumption coagulopathy. *Michigan Medicine*, 1971, 70, 793-804.

GOLLUB (S.) and ULIN (A.W.). — Heparin-induced thrombocytopenia in man. *J. Lab. Clin. Med.*, 1962, 59, 430-435.

GRALNICK (H.R.) and GREIPP (P.). — Thrombosis with epsilon aminocaproic acid therapy. *Amer. J. Clin. Path.*, 1971, 56, 151-154.

HARDAWAY (R.M.). — Syndromes of disseminated intravascular coagulation, with special reference to shock and hemorrhage. *Thomas (C.C.), Publ. Springfield*, 1966.

KANFER (A.) et RICHET (G.). — Coagulation intra-vasculaire et néphropathies. *Rev. Prat.*, 1972, 22, 2389-2401.

KLEINKNECHT (D.), KANFER (A.), COSSON (A.), GRUNFELD (J.P.), CHANARD (J.) et JOSSO (F.). — Coagulation intra-vasculaire disséminée chez 49 malades atteints d'insuffisance rénale aiguë. *J. Urol. Néphrol.*, 1972, 78, 330-336.

KRAUSE (W.), HEENE (D.) und LASCH (H.G.). — Der Einflub von Dextran auf die Fibrin polymerisation. *Klin. Wschr.*, 1971, 49, 1337-1338.

LASCH (H.G.), KRECKE (H.J.), RODRIGUEZ-ERDMANN (F.), SESSNER (H.) und SCHUTTERLE (G.). — Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese und Therapie). *Folia Haemat. (Frankfurt)*, 1961, 6, 325-330.

LEGRAIN (M.), BAGUET (J.C.), DIDON (D.) et BEAUFILS (F.). — Pronostic et traitement de l'insuffisance rénale aiguë post-abortum. *Presse Méd.*, 1970, 78, 1565-1570.

Mc KAY (D.G.). — Disseminated intravascular coagulation : an intermediary mechanism of disease. *Hoeber Med. Div.*, harper and row publ., New York, 1965.

Mc KAY (D.G.), FRANCIOSI (R.) and ZELLER (J.). — Pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation. *Amer. J. Cardiol.*, 1967, 20, 374-380.

Mc KAY (D.G.), LINDER (M.M.) and CRUSE (V.K.). — Mechanisms of thrombosis of the microcirculation. *Amer. J. Path.*, 1971, 63, 231-254.

Mc KAY (D.G.). — Participation of components of the blood coagulation system in the inflammatory response. *Amer. J. Path.*, 1972, 67, 181-210.

MERSKEY (C.), JOHNSON (A.J.), KLEINER (G.J.) and WOHL (H.). — The defibrination syndrome : clinical features and laboratory diagnosis. *Brit. J. Haemat.*, 1967, 13,528-549.

MERSKEY (C.), LALEZARI (P.) and JOHNSON (A.J.). — A rapid, simple, sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, 131; 871.

NALBANDIAN (R.M.), HENRY (R.L.), MAMMEN (E.F.), KESSLER (D.L.), WOLF (P.L.), CAMP (F.R.) and CONTE (N.F.). — Consumption coagulopathy : pratical principles of diagnosis and management. *Michigan Medicine*, 1971, 70, 793-804.

NATELSON (E.A.), LYNCH (E.C.), ALFREY (C.P.) and GROSS (J.B.). — Heparin-induced thrombocytopenia — An unexpected response to tretament of consumption coagulopathy. *Ann. Intern. Med.*, 1969, 71, 1121-1125.

NILSSON (I.M.). — Fibrinolysis and fibrinolytic degradation products in renal disease. *Coagulation*, 1970, 3, 215-217.

OWEN (C.A.), OELS (H.C.), BOWIE (E.J.W.), DIDISHEIM (P.) and THOMPSON (J.H.). — Chronic intravascular coagulation (ICF) Syndrome. *Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) Suppl.*, 1969, 36, 197-213.

RODRIGUEZ-ERDMANN (F.). — Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption coagulopathies). *New England. J. Med.*, 1965, 273, 1370-1378.

SAMANA (M.), LECLERCQ (A.), CAPELLE (C.) et KALIFAT (R.). — Sept observations de défibrination aiguë au cours des septicémies post-abortum. *Coagulation*, 1969, 2, 57-64.

SCHNEIDER (C.L.). — The active principle of placental toxin : thromboplastin ; its inactivation in blood antithromboplastin. *Amer. J. Physiol.*, 1947, 149, 123-129.

SCHNEIDER (C.L.). — « Fibrin embolism » (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio. *Surg. Gyn. Obstet.*, 1951, 92, 27.

SEEGERS (W.H.) and SCHNEIDER (C.L.). — Nature of blood coagulation mechanism and its relationship to some unsolved problems in obstetrics and gynecology. *Amer. J. Obstet. Gynec. (Suppl.)*, 1951, 61, 469-480.

SKJORTEN (F.). — On the nature of hyaline microthrombi. A light microscopical, immuno-fluorescent and ultrastructural study. *Acta. Path. Microbiol. Scandi.*, 1968, 73, 489-501.

SOULIER (J.P.), PETIT (P.) et LE BOLLOCH (A.G.). — Syndromes hémorragiques mortels avec incoagulabilité totale par défibrination et avec fibrinolyse. Problèmes de défibrination en obstétrique et en gynécologie. *Rev. Franc. Hémat.*, 1952, 7, 48.

STRAUB (P.W.). — Chronic intravascular coagulation. Clinical spectrum and diagnostic criteria, with special emphasis on metabolism, distribution and localization of 1131 fibrinogen. *Acta Med. Scand. (Suppl.)*, 1971, 526, 1-95.

STREIFF (F.), LARCAN (A.) et PETERS (A.). — Le syndrome de coagulation intravasculaire disséminé. Coagulopathie de consommation - Syndrome de défibrination. *Presse Méd.*, 1967, 75, 1885-1888.

VERGOZ (D.). — Les coagulopathies de consommation. Définition et limites d'application du concept, notamment dans le domaine des états de choc. *Presse Méd.*, 1971, 79, 431-434.

YOSHIKAWA (T.), TANAKA (K.R.) and GUZE (L.B.). — Infection and disseminated intravascular coagulation. *Medicine*, 1971, 50, 237-258.

ZECH (P.), BERUARD (M.), DUCLUZEAU (R.), MOSKOVTCHENKO (J.F.), BERTHET (P.) et J. TRAEGER. *Evolution des insuffisances rénales* aiguës avec coagulation intravasculaire. *J. Urol. Néphrol.*, 1972, 78, 337-341.

*

SOCIETE DE
L'IMPRIMERIE
ARTISTIQUE
81 - LAVAUR